

**2-OXOIMIDAZOLE DERIVATIVES**

Patent Number: WO0031061

Publication

date: 2000-06-02

Inventor(s): IWASAWA YOSHIKAZU (JP); ITO YOSHIKI (JP); OZAKI SATOSHI (JP); KAWAMOTO HIROSHI (JP)

Applicant(s): BANYU PHARMA CO LTD (JP); IWASAWA YOSHIKAZU (JP); ITO YOSHIKI (JP); OZAKI SATOSHI (JP); KAWAMOTO HIROSHI (JP)

Requested

Patent: ☐ WO0031061

Application

Number: WO1999JP06496 19991119

Priority Number

(s): JP19980330521 19981120

IPC C07D401/04; C07D401/14; C07D417/14; A61K31/454; A61K31/496; A61K31/5377;

Classification: A61P43/00; A61P3/04; A61P7/12; A61P9/02; A61P25/04; A61P25/14; A61P25/18; A61P25/24; A61P25/28; A61P25/30

EC

Classification: C07D401/04

Equivalents: AU1185300

Cited patent(s): EP0856514; US3989707; WO9936421

---

**Abstract**

---

Compounds represented by general formula (I), and salts and esters thereof; processes for the preparation of the compounds, salts and esters; and analgesic agents, antagonists against the tolerance to narcotic analgesics including morphine, antagonists against the dependence on narcotic analgesics including morphine, potentiators for analgesic action, antiobestic agents, cerebral function ameliorators, schizophrenia remedies, Parkinson's disease remedies, chorea remedies, antidepressant agents, diabetes insipidus remedies, polyuria remedies, or hypotension remedies, which contain the compounds, salts and esters as the active ingredient wherein A, B, C and D are each methyne or nitrogen; Cy is a mono-, di- or tricyclic aliphatic hydrocarbon group; (i) is a mono- or dicyclic nitrogenous heteroalicyclic group; n is an integer of 0 to 3; R<1> is hydrogen, optionally substituted lower alkyl, or the like; R<2> is hydrogen or lower alkyl; R<3> is a nitrogenous heterocyclic group or lower alkyl bearing a nitrogenous heterocyclic group; and R<4> is hydrogen or lower alkyl, or alternatively R<3> and R<4> together with the nitrogen atom adjacent thereto may form a nitrogenous heterocyclic group.

---

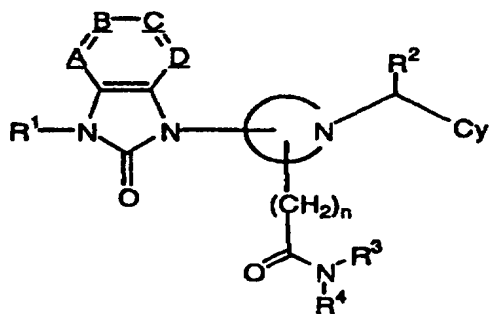
Data supplied from the esp@cenet database - I2



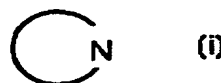
<p>(51) 国際特許分類7 C07D 401/04, 401/14, 417/14, A61K 31/454, 31/496, 31/5377, A61P 43/00, 3/04, 7/12, 9/02, 25/04, 25/14, 25/18, 25/24, 25/28, 25/30</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/31061</p> <p>(43) 国際公開日 2000年6月2日(02.06.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/06496</p> <p>(22) 国際出願日 1999年11月19日(19.11.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/330521 1998年11月20日(20.11.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 : および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 川元 博(KAWAMOTO, Hiroshi)(JP/JP) 尾崎諭司(OZAKI, Satoshi)(JP/JP) 伊藤良樹(ITO, Yoshiki)(JP/JP) 岩沢善一(IWASAWA, Yoshikazu)(JP/JP) 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54) Title: 2-OXOIMIDAZOLE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 2-オキシイミダゾール誘導体



(I)



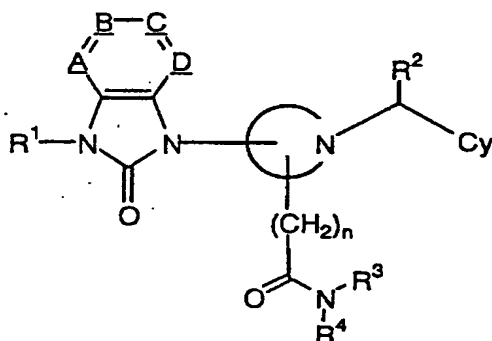
(i)

(57) Abstract

Compounds represented by general formula (I), and salts and esters thereof; processes for the preparation of the compounds, salts and esters; and analgesic agents, antagonists against the tolerance to narcotic analgesics including morphine, antagonists against the dependence on narcotic analgesics including morphine, potentiators for analgesic action, antiobestic agents, cerebral function ameliorators, schizophrenia remedies, Parkinson's disease remedies, chorea remedies, antidepressant agents, diabetes insipidus remedies, polyuria remedies, or hypotension remedies, which contain the compounds, salts and esters as the active ingredient wherein A, B, C and D are each methyne or nitrogen; Cy is a mono-, di- or tricyclic aliphatic hydrocarbon group; (i) is a mono- or dicyclic nitrogenous heterocyclic group; n is an integer of 0 to 3; R<sup>1</sup> is hydrogen, optionally substituted lower alkyl, or the like; R<sup>2</sup> is hydrogen or lower alkyl; R<sup>3</sup> is a nitrogenous heterocyclic group or lower alkyl bearing a nitrogenous heterocyclic group; and R<sup>4</sup> is hydrogen or lower alkyl, or alternatively R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> together with the nitrogen atom adjacent thereto may form a nitrogenous heterocyclic group.

(57)要約

本発明は一般式 [I]



[I]

〔式中、A、B、C及びDはメチン基又は窒素原子；Cyは1、2又は3環性脂肪族炭素環基；



は1又は2環性脂肪族含窒素複素環基；nは0ないし3の整数；R<sup>1</sup>は水素原子、又は置換基を有していてもよい低級アルキル基等；R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基；R<sup>3</sup>は含窒素複素環基又は該基を有する低級アルキル基か、又はR<sup>4</sup>と一緒にあって、隣接する窒素原子とともに含窒素複素環基；R<sup>4</sup>は水素原子又は低級アルキル基か、又はR<sup>3</sup>と一緒にあって前記の意味を有する〕で表される化合物、その塩又はエステル及びそれらの製造法並びにそれらを有効成分とする鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞蹈病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GB	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GD	グレナダ	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GE	グルジア	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GM	ガンビア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MA	モロッコ	TD	チャド
BH	バーレーン	GW	ギニア・ビサウ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	HR	クロアチア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BS	バハマ	ID	インドネシア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	IE	アイルランド		共和国	TR	トルコ
CC	中央アフリカ	IL	イスラエル	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CF	コンゴ	IN	インド	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コートジボワール	IT	イタリア	MR	モリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボワール	KE	ケニア	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CN	中国	KP	北朝鮮	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CR	コスタ・リカ	KR	韓国	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ			NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス			PL	ポーランド		
CZ	チェコ			PT	ポルトガル		
DE	ドイツ			RO	ルーマニア		
DK	デンマーク						

# 明 細 書

## 2-オキシイミダゾール誘導体

### 5 技 術 分 野

本発明は医薬の分野において有用である。更に詳しくは、本発明の2-オキシイミダゾール誘導体は、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を阻害する作用を有し、鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、  
10 脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。

### 背 景 技 術

ノシセプチン (orphanin FQと同一物質) はオピオイドペプチドと  
15 類似の構造を持つ17アミノ酸よりなるペプチドである。ノシセプチンは侵害刺激に対する反応性の増強活性、食欲増進活性、空間学習能力を低下させる活性、古典的オピエイト作動薬の鎮痛作用に対する拮抗作用、ドーパミン放出抑制作用、水利尿作用、血管拡張作用、全身血圧降下作用などを有しており、脳内でノシセプチン受容体ORL1を介して痛みや食欲の調節又は記憶・学習等に関与している  
20 と考えられている [ネイチャー (Nature)、377巻、532頁 (1995年) ; ソサイエティー・フォー・ニューロサイエンス (Society for Neuroscience)、22巻、455頁 (1996年) ; ニューロレポート (NeuroReport)、8巻、423頁 (1997年) ; ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス (Eur. J. Neuroscience)、9巻、194頁 (1997年) ; ニューロサイエンス (Neuroscience)、75巻、1頁及び333頁 (1996年) ; ライフ・サイエンス (Life Sciences)、60巻、PL15頁及びPL141頁 (1997年) 等参照]。また、ノシセプチン受容体ORL1の発現が阻止さ  
25

れたノックアウト・マウスにおいては、モルヒネ耐性が減弱されること又は記憶・学習能力が向上することが知られている [ニューロサイエンス・レターズ (Neuroscience Letters)、237巻、136頁 (1997年) ; ネイチャー (Nature)、394巻、577頁 (1998年) 等参照] 。

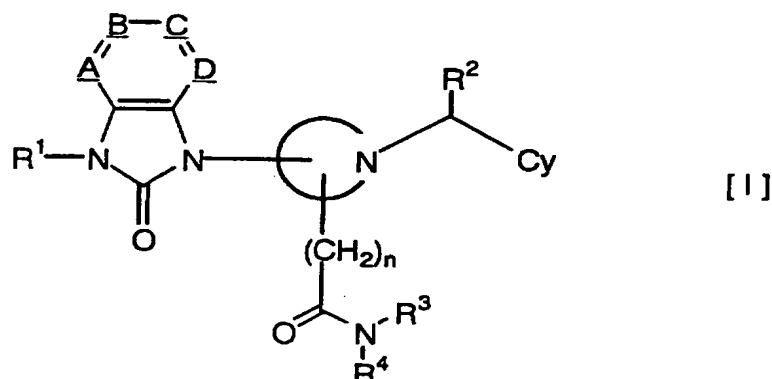
- 5       したがって、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を特異的に阻害する物質は、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用であることが期待できる。
- 10

- 本発明化合物と構造的に近似する化合物は、国際公開WO97/40035号公報等の開示されている。しかしながら、本発明化合物については何ら具体的に開示も示唆もされておらず、また、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を阻害する作用についても全く記載されていない。
- 15

## 発 明 の 開 示

- 本発明の目的は、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を阻害する作用を有する新規な鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、
- 20       モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬を提供することである。

      本発明者らは、一般式 [I]



- [式中、A、B、C及びDは同一又は異なって、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチン基又は窒素原子を意味し；A  $r^1$ は芳香族炭素又は複素環基を意味し；Cyはハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び $-R^5$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し；



- 10 は炭素数3ないし10の1又は2環性脂肪族含窒素複素環基を意味し； $n$ は0ないし3の整数を意味し； $R^1$ は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオ

キシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-Ar^1$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；

5  $R^2$ は水素原子又は低級アルキル基を意味し； $R^3$ は酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^8$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基又は該基を有する低級アルキル基を意味するか、又は $R^4$ と一緒にあって、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^8$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基を意味し； $R^4$ は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又は $R^3$ と一緒にあって前記の意味を有し； $R^5$ は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； $R^6$ 及び $R^7$ は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基を意味するか、又は $R^6$ 及び $R^7$ が一緒になって炭素数2ないし6の低級アルキレン基を意味し； $R^8$ は $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する]で表される化合物がノシセプチン受容体に対して高い親和性を有し、ノシセプチンの作用を阻害することにより、例えば癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表され

る麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞蹈病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用であることを見出し本発明を完成した。

- 5 本発明は、一般式〔I〕で表される化合物、その塩又はエステル並びにその製造法及び用途に関する。

本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

- 10 「低級アルキル基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

- 20 「芳香族炭素環基」とは、フェニル基、ナフチル基又はアントリル基を意味する。

- 25 「芳香族複素環基」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より、同一若しくは異なって選ばれる1若しくは2以上、好ましくは1ないし3の複素原子を含有する5員若しくは6員の単環式芳香族複素環基又は該単環式芳香族複素環基と前記芳香族炭素環基が縮合した、若しくは同一若しくは異なる該単環式芳香族複素環基が互いに縮合した縮合環式芳香族複素環基を意味し、例えばピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニ



- ル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、インダゾリル基、ブリニル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、
- 5 キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基等が挙げられる。

「シクロ低級アルキル基」とは、炭素数3ないし6のシクロアルキル基を意味し、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

- 10 「低級アルキリデン基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキリデン基を意味し、例えばメチレン基、エチリデン基、プロピリデン基、イソプロピリデン基、ブチリデン基等が挙げられる。

- 「低級アルケニル基」とは、炭素数2ないし6の直鎖又は分岐状のアルケニル基を意味し、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロ
- 15 ペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-エテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基、4-ペンテニル基等が挙げられる。

- 「低級アルキニル基」とは、炭素数2ないし6の直鎖又は分岐状のアルキニル
- 20 基を意味し、例えばエチニル基、2-プロピニル基、1-メチル-2-プロピニル基、2-ブチニル基、1-メチル-2-ブチニル基、2-ペンチニル基等が挙げられる。

- 「低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソ
- 25 プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基にジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等

が挙げられる。

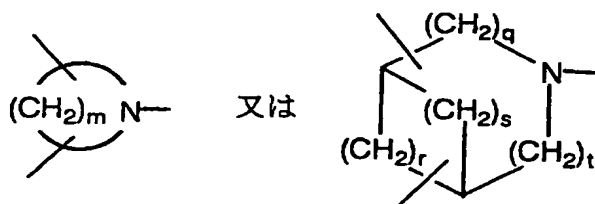
「低級アルコキシ基」とは、前記低級アルキル基を有するアルコキシ基、即ち、炭素数1ないし6のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられる。

「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基」とは、前記低級アルコキシ基の置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1ないし3のフッ素原子で置換されていてもよいアルコキシ基を意味し、例えば上記に例示したアルコキシ基に加えて、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基等が挙げられる。

「1, 2又は3環性脂肪族炭素環基」とは、飽和又は不飽和の脂肪族炭素環基であって、1, 2又は3環性の環式基を意味し、例えばシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、シクロウンデシル基、シクロドデシル基、1-シクロヘキセニル基、2-シクロヘキセニル基、1, 3-シクロヘキサジエニル基、1-シクロヘプテニル基、2-シクロヘプテニル基、1, 3-シクロヘプタジエニル基、1-シクロオクテニル基、2-シクロオクテニル基、3-シクロオクテニル基、4-シクロオクテニル基、1, 3-シクロオクタジエニル基、1-シクロノネニル基、2-シクロノネニル基、3-シクロノネニル基、4-シクロノネニル基、1, 3-シクロノナジエニル基、1-シクロデセニル基、2-シクロデセニル基、3-シクロデセニル基、4-シクロデセニル基、1, 3-シクロデカジエニル基、1-シクロウンデセニル基、2-シクロウンデセニル基、1, 3-シクロウンデカジエニル基、1-シクロドデセニル基、2-シクロドデセニル基、1, 3-シクロドデカジエニル基、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプター2-イル基、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプター2-エン-2-イル基、ビスシクロ[3. 1. 1]ヘプター3-イル基、ビスシクロ[3. 1. 1]ヘプター2-エン-3-イル基、ビスシクロ[2. 2. 2]オクター2-イル基、ビスシクロ[3. 2. 1]オクター1-イル基、ビスシクロ[3. 2. 1]オクター2-イル基、ビスシクロ[3. 2. 1]オクター3-イル基、ビスシクロ[3. 2. 1]オクター6-イル基、ビスシクロ[3. 2. 1]オクター8-イル基、ビ

- シクロ [3. 2. 2] ノナー 2-イル基、ビシクロ [3. 2. 2] ノナー 3-イル基、ビシクロ [3. 3. 1] ノナー 2-イル基、ビシクロ [3. 3. 1] ノナー 3-イル基、ビシクロ [4. 2. 1] ノナー 2-イル基、ビシクロ [4. 2. 1] ノナー 3-イル基、ビシクロ [4. 3. 0] ノナー 2-イル基、ビシクロ [4. 3. 0] ノナー 3-イル基、ビシクロ [3. 3. 2] デカー 2-イル基、ビシクロ [3. 3. 2] デカー 3-イル基、ビシクロ [4. 2. 2] デカー 2-イル基、ビシクロ [4. 2. 2] デカー 3-イル基、ビシクロ [4. 3. 1] デカー 2-イル基、ビシクロ [4. 3. 1] デカー 3-イル基、ビシクロ [4. 4. 0] デカー 1-イル基、ビシクロ [4. 4. 0] デカー 2-イル基、ビシクロ [4. 4. 0] デカー 3-イル基、ビシクロ [3. 3. 3] ウンデカー 2-イル基、ビシクロ [3. 3. 3] ウンデカー 3-イル基、ビシクロ [4. 3. 2] ウンデカー 2-イル基、ビシクロ [4. 3. 2] ウンデカー 3-イル基、ビシクロ [4. 3. 2] ウンデカー 7-イル基、ビシクロ [4. 3. 2] ウンデカー 8-イル基、トリシクロ [3. 2. 1. 1<sup>3,7</sup>] ノナー 1-イル基、トリシクロ [3. 3. 1. 1<sup>3,7</sup>] デカー 1-イル基、トリシクロ [3. 3. 1. 1<sup>3,7</sup>] デカー 2-イル基、1-インダニル基、2-インダニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル基、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン-6-イル基、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン-7-イル基、1-アセナフテニル基、2, 3-ジヒドロフェナレン-1-イル基、2, 3-ジヒドロフェナレン-2-イル基、スピロ [4. 5] デカー 2-イル基、スピロ [4. 5] デカー 7-イル基、スピロ [4. 5] デカー 8-イル基、スピロ [5. 5] ウンデカー 2-イル基、スピロ [5. 5] ウンデカー 3-イル基等が挙げられる。

「1 又は 2 環性脂肪族含窒素複素環基」とは、環原子として少なくとも 1 つの窒素原子を含有する飽和の脂肪族複素環基であって、1 又は 2 環性の環式基を意味し、例えば



(ここにおいて、 $m$ は3ないし9の整数を； $q$ 、 $r$ 及び $t$ は同一又は異なって、0ないし3の整数を； $s$ は1ないし4の整数を意味し、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 及び $t$ の和は8を越えない)で表わされる基が挙げられる。

- 5 「低級アルコキシカルボニル基」とは、前記低級アルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基、即ち、炭素数2ないし7のアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。
- 10

「低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基にモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、*sec*-ブチルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

15

「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基にジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

- 20 「低級アルキルスルホニル基」とは、前記低級アルキル基を有するアルキルスルホニル基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

- 25 「低級アルキルアミノスルホニル基」とは、前記低級アルキルアミノ基を有するアルキルアミノスルホニル基を意味し、例えばメチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、プロピルアミノスルホニル基、イソプロピルアミノスルホニル基等が挙げられる。

ルホニル基、ブチルアミノスルホニル基、*sec*-ブチルアミノスルホニル基、*tert*-ブチルアミノスルホニル基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノスルホニル基」とは、前記ジ低級アルキルアミノ基を有するジアルキルアミノスルホニル基を意味し、例えばジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、エチルメチルアミノスルホニル基、ジプロピルアミノスルホニル基、メチルプロピルアミノスルホニル基、ジイソプロピルアミノスルホニル基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記低級アルキルスルホニル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、*sec*-ブチルスルホニルアミノ基、*tert*-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

「(低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基」とは、前記低級アルキルアミノスルホニル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えば(メチルアミノ) スルホニルアミノ基、(エチルアミノ) スルホニルアミノ基、(プロピルアミノ) スルホニルアミノ基、(イソプロピルアミノ) スルホニルアミノ基、(ブチルアミノ) スルホニルアミノ基、(*sec*-ブチルアミノ) スルホニルアミノ基、(*tert*-ブチルアミノ) スルホニルアミノ基等が挙げられる。

「(ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基」とは、前記ジ低級アルキルアミノスルホニル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えば(ジメチルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジエチルアミノ) スルホニルアミノ基、(エチルメチルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジプロピルアミノ) スルホニルアミノ基、(メチルプロピルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジイソプロピルアミノ) スルホニルアミノ基等が挙げられる。

「(低級アルキルカルバモイル) アミノ基」とは、前記低級アルキルカルバモイル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えば(メチルカルバモイル) アミノ基、(エチルカルバモイル) アミノ基、(プロピルカルバモイル) アミノ基、(イソプロピルカルバモイル) アミノ基、(ブチルカルバモイル) アミノ基、(*sec*-ブチルカルバモイル) アミノ基、(*tert*-ブチルカルバモイル) アミノ基等が挙げられる。

ノ基等が挙げられる。

「(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基」とは、前記ジ低級アルキルカルバモイル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えば(ジメチルカルバモイル) アミノ基、(ジエチルカルバモイル) アミノ基、(エチルメチルカルバモイル) アミノ基、(ジプロピルカルバモイル) アミノ基、(メチルプロピルカルバモイル) アミノ基、(ジイソプロピルカルバモイル) アミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルカルバモイルオキシ基」とは、前記低級アルキルカルバモイル基を有するアルキルカルバモイルオキシ基を意味し、例えばメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、プロピルカルバモイルオキシ基、イソプロピルカルバモイルオキシ基、ブチルカルバモイルオキシ基、sec-ブチルカルバモイルオキシ基、tert-ブチルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」とは、前記ジ低級アルキルカルバモイル基を有するジアルキルカルバモイルオキシ基を意味し、例えばジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基、エチルメチルカルバモイルオキシ基、ジプロピルカルバモイルオキシ基、メチルプロピルカルバモイルオキシ基、ジイソプロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

「酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基」とは、少なくとも1の窒素原子を含有し、更に必要に応じて酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より同一又は異なって選ばれる複素原子を含有してもよい5員又は6員の飽和又は不飽和単環式含窒素複素環基を意味し、例えば1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、2-ピロリン-1-イル基、2-ピロリン-3-イル基、1-ピロリル基、3-ピロリル基、1-イミダゾリジニル基、2-イミダゾリジニル基、4-イミダゾリジニル基、2-イミダゾリン-1-イル基、2-イミダゾリン-4-イル基、1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、1-ピラゾリジニル基、4-ピラゾリジニル基、3-ピラゾリン-2-イル基、3-ピラゾリン-4-イル基、1-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、2-チアゾリル基、3-イソチアゾリル基、2-オキサゾリル基、3-イソオキサゾリル基、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル基、1-テトラゾリル基、5-テトラゾリル基、1, 2;

- 3-オキサジアゾール-4-イル基、1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル基、  
1-ピペリジル基、2-ピペリジル基、3-ピペリジル基、4-ピペリジル基、  
2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、1-ピペラジニル基、2-  
ピペラジニル基、3-ピペラジニル基、2-ピラジニル基、2-ピリミジニル基、  
5 4-ピリダジニル基、2-モルホリニル基、3-モルホリニル基、4-モルホリ  
ニル基、4-チオモルホリニル基等が挙げられる。

- 「隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒  
素複素環基」とは、隣接する窒素原子の他に、更に必要に応じて酸素原子、窒素  
原子及び硫黄原子からなる群より同一又は異なって選ばれる複素原子を含有して  
10 もよい5員又は6員の飽和又は不飽和単環式含窒素複素環基を意味し、例えば  
1-ピロリジニル基、2-ピロリン-1-イル基、1-ピロリル基、1-イミダ  
ゾリジニル基、2-イミダゾリン-1-イル基、1-イミダゾリル基、1-ピラ  
ゾリジニル基、3-ピラゾリン-2-イル基、1-ピラゾリル基、1, 2, 3-  
トリアゾール-1-イル基、1-テトラゾリル基、1-ピペリジル基、1-ピペ  
15 ラジニル基、4-モルホリニル基、4-チオモルホリニル基等が挙げられる。

「低級アルカノイル基」とは、前記低級アルキル基を有するアルカノイル基、  
即ち、炭素数2ないし7のアルカノイル基を意味し、例えばアセチル基、プロピ  
オニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロ  
イル基等が挙げられる。

- 20 「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基」とは、前記低級アル  
カノイル基の置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1ないし3の  
フッ素原子で置換されていてもよいアルカノイル基を意味し、例えば上記に例示  
したアルカノイル基に加えて、フルオロアセチル基、ジフルオロアセチル基、ト  
リフルオロアセチル基等が挙げられる。

- 25 「炭素数3ないし10のシクロアルキル基」としては、シクロプロピル基、シ  
クロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シク  
ロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基が挙げられる。

「炭素数2ないし6の低級アルキレン基」とは、エチレン基、トリメチレン基、  
テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基を意味し、該基は隣接

する窒素原子とともにアジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ペルヒドロアゼピニル基を形成する。

一般式〔I〕で表される化合物の「塩」とは、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えばカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における塩基付加塩又はアミノ基を有する場合の当該アミノ基若しくは塩基性の複素環を有する場合の当該塩基性複素環における酸付加塩の塩類を挙げることができる。

該塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N，N'－ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p－トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

一般式〔I〕で表される化合物の「エステル」としては、例えばカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec－ブチル基、tert－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等の低級アルキル基とのエステル、ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基とのエステル、アリル基、2－ブテニル基等の低級アルケニル基とのエステル、メトキシメチル基、2－メトキシエチル基、2－エトキシエチル基等の低級アルコキシアルキル基とのエステル、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、1－ピバロイルオキシエチル基等の低級アルカノイルオキシアルキル基とのエステル、メトキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基等の低級アル

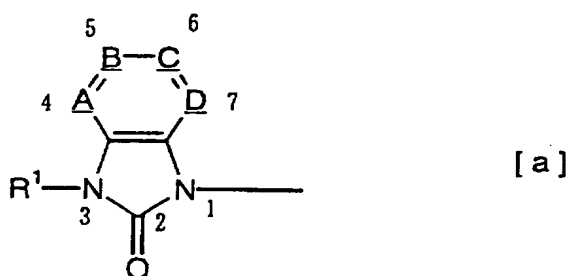


コキシカルボニルアルキル基とのエステル、カルボキシメチル基等の低級カルボキシアルキル基とのエステル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基等の低級アルコキシカルボニルオキシアルキル基とのエステル、カルバモイルオキシメチル基等の低級カルバモイルオキシアルキル基とのエステル、フタリジル基とのエステル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基等の(5-置換-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基とのエステル等が挙げられる。

前記一般式 [I] で表される本発明の化合物を更に具体的に開示するため、式 [I] において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に詳細に説明する。

本発明の一般式 [I] の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体が存在する場合があるが、本発明の一般式 [I] の化合物はこれら全ての立体異性体及びそれらの混合物をも包含する。

なお、本明細書では不必要な混乱を避けるため、本発明化合物の2-オキソイミダゾール環部の位置番号を一貫して下記式 [a] のとおりとして、化合物の命名その他の説明を記載するものとする。



A、B、C及びDは同一又は異なって、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチン基又は窒素原子を意味する。

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

A、B、C又はDが窒素原子を意味する場合、そのいずれか一方のみが窒素原子であり、かつ、他方はハロゲン原子で置換されていてもよいメチン基である化

化合物が好適である。

A、B、C及びDとしては、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチン基、より好ましくは無置換のメチン基が好適である。

5 C<sub>y</sub>はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び-R<sup>5</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味する。

10 「ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び-R<sup>5</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基」とは、無置換の炭素数6ないし15の前記1、2若しくは3環性脂肪族炭素環基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する炭素数6ないし15の前記1、2若しくは3環性脂肪族炭素環基を意味し、該置換基はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び-R<sup>5</sup>で表される基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

15 該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

該置換基のシクロ低級アルキル基としては、例えばシクロペンチル基、シクロヘキシル基等が好適である。

25 該置換基の低級アルキリデン基としては、例えばメチレン基、エチリデン基等が好適である。

該置換基の低級アルケニル基としては、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基等が好適である。

該置換基の低級アルキニル基としては、例えばエチニル基、2-プロピニル基

等が好適である。

該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が好適である。

10  $R^5$ は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する。

「炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の低級アルキル基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する低級アルキル基を意味し、該置換基は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1選択することができる。

該置換基の炭素数3ないし10のシクロアルキル基としては、例えばシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が好適である。

20 該置換基の芳香族炭素環基としては、例えばフェニル基等が好適である。

該置換基の芳香族複素環基としては、例えばフリル基、チエニル基、ピリジル基等が好適である。

25  $R^5$ の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基等が好適である。

したがって、 $R^5$ としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、シクロヘキシルメチル基、ベンジル基、ピリジルメチル基等が挙げられ、中でもメチル基、エチル基、プロピル基等が好適である。

Cyの置換基としては、ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、 $-R^5$ で表される基等が好適である。

Cyの炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基としては、炭素数が6ないし15、より好ましくは8ないし12の1、2又は3環性脂肪族炭素環基が好適である。より具体的には、例えばシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、1-シクロオクテニル基、1-シクロノネニル基、1-シクロデセニル基、ビスクロ[3. 2. 1]オクター3-イル基、ビスクロ[4. 4. 0]デカー2-イル基、ビスクロ[4. 4. 0]デカー3-イル基、トリシクロ[3. 2. 1. 1<sup>3,7</sup>]ノナー1-イル基、トリシクロ[3. 3. 1. 1<sup>3,7</sup>]デカー1-イル基等が好適であり、特にシクロオクチル基等が好ましい。

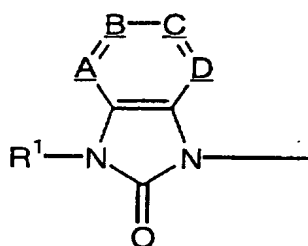
したがって、Cyとしては、例えばシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、シクロウンデシル基、シクロドデシル基、1-シクロヘキセニル基、2-シクロヘキセニル基、1, 3-シクロヘキサジエニル基、1-シクロヘプテニル基、2-シクロヘプテニル基、1, 3-シクロヘプタジエニル基、1-シクロオクテニル基、2-シクロオクテニル基、3-シクロオクテニル基、4-シクロオクテニル基、1, 3-シクロオクタジエニル基、1-シクロノネニル基、2-シクロノネニル基、3-シクロノネニル基、4-シクロノネニル基、1, 3-シクロノナジエニル基、1-シクロデセニル基、2-シクロデセニル基、3-シクロデセニル基、4-シクロデセニル基、1, 3-シクロデカジエニル基、1-シクロウンデセニル基、2-シクロウンデセニル基、1, 3-シクロウンデカジエニル基、1-シクロドデセニル基、2-シクロドデセニル基、1, 3-シクロドデカジエニル基、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプター2-イル基、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプター2-エン-2-イル基、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプター3-イル基、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプター2-エン-3-イル基、ビスクロ[2. 2. 2]オクター2-イル基、ビスクロ[3. 2. 1]オクター1-イル基、ビスクロ[3. 2. 1]オクター2-イル基、ビスクロ[3. 2. 1]オクター3-イル基、ビスクロ[3. 2. 1]オクター6-イル基、ビスクロ[3. 2. 1]オクター8-イル基、ビスクロ[3. .

2. 2] ノナ-2-イル基、ビシクロ [3. 2. 2] ノナ-3-イル基、ビシクロ [3. 3. 1] ノナ-2-イル基、ビシクロ [3. 3. 1] ノナ-3-イル基、ビシクロ [4. 2. 1] ノナ-2-イル基、ビシクロ [4. 2. 1] ノナ-3-イル基、ビシクロ [4. 3. 0] ノナ-2-イル基、ビシクロ [4. 3. 0] ノナ-3-イル基、ビシクロ [3. 3. 2] デカ-2-イル基、ビシクロ [3. 3. 2] デカ-3-イル基、ビシクロ [4. 2. 2] デカ-2-イル基、ビシクロ [4. 2. 2] デカ-3-イル基、ビシクロ [4. 3. 1] デカ-2-イル基、ビシクロ [4. 3. 1] デカ-3-イル基、ビシクロ [4. 4. 0] デカ-1-イル基、ビシクロ [4. 4. 0] デカ-2-イル基、ビシクロ [4. 4. 0] デカ-3-イル基、ビシクロ [3. 3. 3] ウンデカ-2-イル基、ビシクロ [3. 3. 3] ウンデカ-3-イル基、ビシクロ [4. 3. 2] ウンデカ-2-イル基、ビシクロ [4. 3. 2] ウンデカ-3-イル基、ビシクロ [4. 3. 2] ウンデカ-7-イル基、ビシクロ [4. 3. 2] ウンデカ-8-イル基、トリシクロ [3. 2. 1. 1<sup>3,7</sup>] ノナ-1-イル基、トリシクロ [3. 3. 1. 1<sup>3,7</sup>] デカ-1-イル基、トリシクロ [3. 3. 1. 1<sup>3,7</sup>] デカ-2-イル基、1-インダニル基、2-インダニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル基、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン-6-イル基、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン-7-イル基、1-アセナフテニル基、2, 3-ジヒドロフェナレン-1-イル基、2, 3-ジヒドロフェナレン-2-イル基、スピロ [4. 5] デカ-2-イル基、スピロ [4. 5] デカ-7-イル基、スピロ [4. 5] デカ-8-イル基、スピロ [5. 5] ウンデカ-2-イル基、スピロ [5. 5] ウンデカ-3-イル基、5, 5-ジフルオロシクロオクチル基、1-メチルシクロオクチル基、2-メチルシクロオクチル基、1-エチルシクロオクチル基、1-プロピルシクロオクチル基、2-メチレンシクロオクチル基、1-シクロヘキシルメチルシクロオクチル基、1-ベンジルシクロオクチル基、1, 7, 7-トリメチルビシクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-イル基、1, 7, 7-トリメチルビシクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-エン-2-イル基、6, 6-ジメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプター-3-イル基、6, 6-ジメチルビシクロ [3. 1.

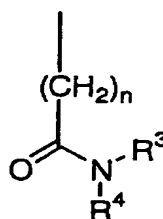
- 1] ヘプター2-エン-3-イル基等が挙げられ、中でもシクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、1-シクロオクテニル基、3-シクロオクテニル基、4-シクロオクテニル基、1-シクロノネニル基、1-シクロデセニル基、ビスシクロ[3. 2. 1]オクター2-イル基、ビスシクロ[3. 2. 1]オクター3-イル基、ビスシクロ[4. 4. 0]デカー2-イル基、ビスシクロ[4. 4. 0]デカー3-イル基、トリシクロ[3. 2. 1. 1<sup>3,7</sup>]ノナー1-イル基、トリシクロ[3. 3. 1. 1<sup>3,7</sup>]デカー1-イル基、1-インダニル基、2-インダニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル基、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン-6-イル基、2, 3-ジヒドロフェナレン-1-イル基、1-メチルシクロオクチル基、2-メチルシクロオクチル基、1-エチルシクロオクチル基、1-プロピルシクロオクチル基、2-メチレンシクロオクチル基、1, 7, 7-トリメチルビスシクロ[2. 2. 1]ヘプター2-エン-2-イル基、6, 6-ジメチルビスシクロ[3. 1. 1]ヘプター3-イル基等が好適であり、特にシクロオクチル基が好ましい。



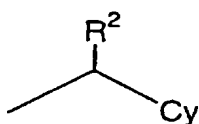
は炭素数3ないし10の1又は2環性脂肪族含窒素複素環基を意味し、隣接する



又は



- (ここにおいて、A、B、C、D、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は前記の意味を有する)  
20 で表わされる基とは置換可能な任意の環炭素原子上でそれぞれ結合し、



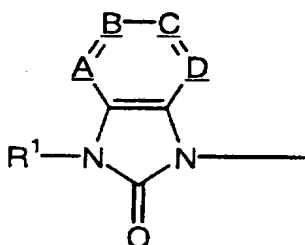
(ここにおいて、 $Cy$ 及び $R^2$ は前記の意味を有する) で表わされる基とは環窒

素原子上で結合する。

例えば、

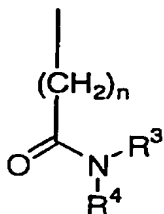


で表される基がピペリジン環から形成される基である場合、



5

で表される基が当該ピペリジン環の4位に結合し、かつ、



で表される基が当該ピペリジン環の3位に結合する化合物が好適である。



- 10 で表される基としては、例えば1, 3, 4-ピペリジントリイル基等が好適である。

nは0ないし3の整数を意味するが、0が好適である。

- 15 R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスル
- 20

ホニルアミノ基、（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-Ar^1$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する。

10  $R^1$ の低級アルケニル基としては、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基等が好適である。

$R^1$ の低級アルキニル基としては、例えばエチニル基、2-プロピニル基等が好適である。

$R^1$ のシクロ低級アルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等が好適である。

15  $R^1$ の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。

$R^1$ のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

20  $R^1$ のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が好適である。

$R^1$ の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

25  $R^1$ の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

$R^1$ のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

$R^1$ の低級アルキルスルホニル基としては、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基等が好適である。



R<sup>1</sup>の低級アルキルアミノスルホニル基としては、例えばメチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基等が好適である。

R<sup>1</sup>のジ低級アルキルアミノスルホニル基としては、例えばジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基等が好適である。

- 5 「ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び-Ar<sup>1</sup>で表される基からなる群より選ばれた置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の前記低級アルキル基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記低級アルキル基を意味し、該置換基はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び-Ar<sup>1</sup>で表される基からなる群より、  
20 同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子等が好適である。

該置換基のシクロ低級アルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基等が好適である。

該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルア

ミノ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

該置換基の低級アルキルスルホニルアミノ基としては、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等が好適である。

該置換基の（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基としては、例えば（メチルアミノ）スルホニルアミノ基、（エチルアミノ）スルホニルアミノ基等が好適である。

該置換基の（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基としては、例えば（ジメチルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジエチルアミノ）スルホニルアミノ基等が好適である。

該置換基の（低級アルキルカルバモイル）アミノ基としては、例えば（メチルカルバモイル）アミノ基、（エチルカルバモイル）アミノ基等が好適である。

該置換基の（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基としては、例えば（ジメチルカルバモイル）アミノ基、（ジエチルカルバモイル）アミノ基等が好適である。

該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が好適である。

該置換基の低級アルキルカルバモイルオキシ基としては、例えばメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイルオキシ基としては、例えばジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

$Ar^1$ は芳香族炭素又は複素環基を意味する。

$Ar^1$ の芳香族炭素環基としては、例えばフェニル基等が、芳香族複素環基としては、例えばピリジル基等が好適である。

5  $R^1$ の低級アルキル基の置換基としては、例えばハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルボキシ基、 $-Ar^1$ で表される基等が好適である。

10  $R^1$ の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基等が好適である。

したがって、 $R^1$ の前記置換基を有していてもよい低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、シクロプロピルメチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-ジエチルアミノエチル基、2-(メチルスルホニルアミノ)エチル基、2-(アミノスルホニルアミノ)エチル基、2-[ (ジメチルアミノスルホニル) アミノ ] エチル基、2-(カルバモイルアミノ)エチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-(カルバモイルオキシ)エチル基、カルボキシメチル基、ベンジル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基等が挙げられ、中でもメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、シクロプロピルメチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-(カルバモイルアミノ)エチル基、2-ヒドロキシエチル基等が好適である。

15  
20  
25

$R^1$ としては、例えば低級アルキルスルホニル基、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキル

- アミノ) スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-Ar^1$  (ここにおいて、 $Ar^1$  は芳香族炭素又は複素環基を意味する) で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基等が好適である。
- したがって、 $R^1$  としては、例えば水素原子、2-プロペニル基、2-プロピニル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、ジメチルアミノ基、水酸基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、エトキシカルボニル基、メチルスルホニル基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、シクロプロピルメチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-ジエチルアミノエチル基、2-(メチルスルホニルアミノ) エチル基、2-(アミノスルホニルアミノ) エチル基、2-[(ジメチルアミノスルホニル) アミノ] エチル基、2-(カルバモイルアミノ) エチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-(トリフルオロメトキシ) エチル基、2-(カルバモイルオキシ) エチル基、カルボキシメチル基、ベンジル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基等が挙げられ、中でもメチルスルホニル基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、シクロプロピルメチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-(カルバモイルアミノ) エチル基、2-ヒドロキシエチル基等が好適である。

$R^2$  は水素原子又は低級アルキル基を意味する。

$R^2$  としては、例えば水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基等、より好

ましくは水素原子、メチル基等が好適である。

- $R^3$ は酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^8$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基又は該基を有する低級アルキル基を意味するか、又は $R^4$ と一緒にあって、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^8$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基を意味する。

- 「酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^8$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基」とは、無置換の前記、酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記、酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基を意味し、該置換基は $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^8$ で表される基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が好適である。

該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基としては、例えばアセチル基、トリフルオロアセチル基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

- 5 該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

- 10 該置換基の $-N(R^6)R^7$ で表される基において、 $R^6$ 及び $R^7$ は同一又は異なつて、水素原子、低級アルキル基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基を意味するか、又は $R^6$ 及び $R^7$ が一緒になって炭素数2ないし6の低級アルキレン基を意味する。

- 15  $R^6$ 又は $R^7$ の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適であり、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基としては、例えばアセチル基、トリフルオロアセチル基等が好適である。

$R^6$ 及び $R^7$ が一緒になって形成する炭素数2ないし6の低級アルキレン基としては、例えばテトラメチレン基、ペンタメチレン基等、即ち、隣接する窒素原子とともにピロリジニル基、ピペリジニル基等を形成する基が好適である。

$R^6$ 及び $R^7$ としては、例えば水素原子、低級アルキル基等が好適である。

- 20 したがって、 $-N(R^6)R^7$ で表される基としては、例えばアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基、N-メチルアセチルアミノ基、ピロリジニル基、ピペリジニル基等が挙げられ、中でもアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基等が好適である。

- 25  $R^8$ は $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれた置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する。

$-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい

低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の前記低級アルキル基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記低級アルキル基を意味し、該置換基は—N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基の—N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>で表される基としては、前記、「酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基」の置換基の—N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>で表される基と同様の基を例示することができ、中でもアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基等が好適である。

該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基としては、例えば水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基等が好適である。

R<sup>8</sup>の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等が好適である。

したがって、R<sup>8</sup>としては、例えばメチル基、エチル基、アミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基、トリフルオロメトキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、カ

ルバモイルメチル基、メチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基等が挙げられ、中でもメチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基等が好適である。

- 「酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基」の置換基としては、例えば  $-N(R^6)R^7$  で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、 $-R^8$  で表される基等が好適である。

「酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基」としては、例えば 3-ピロリジニル基、1-ピペリジル基、3-ピペリジル基、4-ピペリジル基、3-ピリジル基等が好適である。

- したがって、 $R^3$  の酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、前記置換基を有していてもよい基としては、例えば 1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、1-ピペリジル基、2-ピペリジル基、3-ピペリジル基、4-ピペリジル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-メトキシメチルピロリジン-1-イル基、1-トリフルオロアセチルピロリジン-3-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル基、2-チアゾリル基等が挙げられ、中でも 3-ピロリジニル基、1-ピペリジル基、3-ピペリジル基、4-ピペリジル基、3-ピリジル基等が好適である。

- $R^3$  の「該基を有する低級アルキル基」の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

したがって、 $R^3$  の「該基を有する低級アルキル基」としては、例えば 3-ピロリジニルメチル基、1-ピペリジルメチル基、3-ピペリジルメチル基、4-ピペリジルメチル基、3-ピリジルメチル基等が挙げられ、中でも 4-ピペリジルメチル基等が好適である。

- 「隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^6)R^7$  で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び  $-R^8$  で表される基からなる



群より選ばれる置換基を有していてもよい基」とは、無置換の前記、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基を意味し、該置換基は

- 5  $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^8$ で表される基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

- 10 該置換基の $-N(R^6)R^7$ で表される基としては、前記、「酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基」の置換基の $-N(R^6)R^7$ で表される基と同様の基を例示することができ、中でもアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基等が好適である。

- 15 該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が好適である。

該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基としては、例えばアセチル基、トリフルオロアセチル基等が好適である。

- 20 該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

- 25 該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基の $-R^8$ で表される基としては、前記、「酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基」の置換基の $-R^8$ で表される基と同様の基を例示することができ、中でもメチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基等が好適である。

「隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基」の置換基としては、例えば $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $-R^8$ で表される基等が好適である。

- 5 「隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基」としては、例えば1-ピロリジニル基、1-ピペリジル基、1-ピペラジニル基、4-モルホリニル基等が好適である。

- したがって、 $R^3$ 及び $R^4$ が一緒になって形成する、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、前記置換
- 10 基を有していてもよい基としては、例えば1-ピロリジニル基、1-ピペリジル基、1-ピペラジニル基、4-モルホリニル基、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル基、3-アセチルアミノピロリジン-1-イル基、3-トリフルオロアセチルアミノピロリジン-1-イル基、3-(N-メチル)アセチルアミノピロリジン-1-イル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル基、2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル基、2-メトキシメチルピロリジン-1-イル基、3-ヒドロキシピペリジン-1-イル基、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基、4-カルバモイルピペリジン-1-イル基、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン-1-イル基、4-(1-ピペリジル)ピペリジン-1-イル基、2-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル基、3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル基等が挙げられ、中でも1-ピロリジニル基、1-ピペリジル基、1-ピペラジニル基、4-モルホリニル基、3-アセチルアミノピロリジン-1-イル基、3-トリフルオロアセチルアミノピロリジン-1-イル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル基、2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル基、2-メトキシメチルピロリジン-1-イル基、3-ヒドロキシピペリジン-1-イル基、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基等が好適である。
- 25

$R^4$ は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又は $R^3$ と一緒に前記の意味を有する。

$R^4$ の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

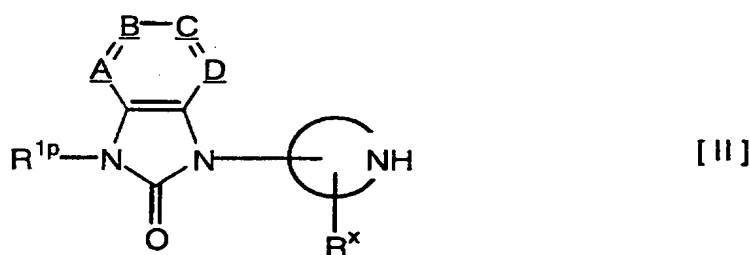
$R^3$ が酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、前記置換基を有していてもよい基を意味する場合、 $R^4$ としては、例えば水素原子等が好適である。

次に本発明化合物の製造法について説明する。

- 5 一般式 [I] で表される本発明化合物は、例えば下記の製造法 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 に示す方法により製造することができる。

#### 製造法 1

一般式 [II]

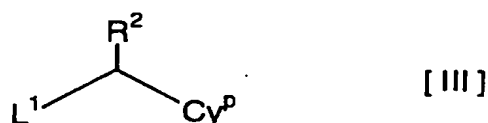


- 10 [式中、 $R^{1p}$ は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基又は保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシ基、
- 15 カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基若しくは低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び  $-Ar^1$  で表される基並びに保護されて
- 20 いてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ
- 25 シル基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれ

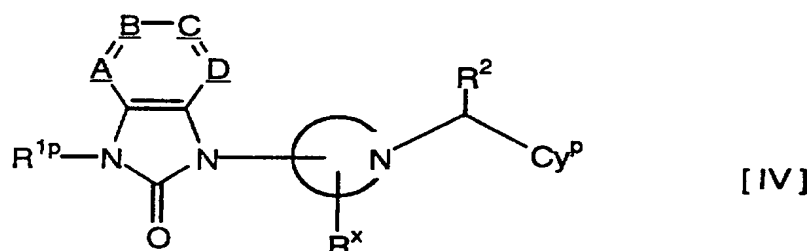
- る置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； $R^{3p}$ は酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^{6p})R^{7p}$ で表される基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^{8p}$ で表される基並びに保護されていてもよい、水
- 5 酸基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基又は該基を有する低級アルキル基を意味するか、又は $R^{4p}$ と一緒にあって、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^{6p})R^{7p}$ で表される基、フッ
- 10 素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^{8p}$ で表される基並びに保護されていてもよい、水酸基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基を意味し； $R^{4p}$ はアミノ基の保護基、水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又は $R^{3p}$ と一緒にあって前記の意味を有し； $R^{6p}$ 及び $R^{7p}$
- 15 は同一又は異なって、アミノ基の保護基、水素原子、低級アルキル基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基を意味するか、又は $R^{6p}$ 及び $R^{7p}$ が一緒にあって炭素数2ないし6の低級アルキレン基を意味し； $R^{8p}$ は $-N(R^{6p})R^{7p}$ で表される基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ
- 20 基、低級アルコキシカルボニル基及びジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； $R^a$ は低級アルキル基を意味し； $R^{p^0}$ は水酸基の保護基を意味し； $R^*$ は
- 25  $-(CH_2)_nCOOR^a$ 、 $-(CH_2)_nCH_2OR^{p^0}$ 又は
- $-(CH_2)_nCON(R^{3p})R^{4p}$ で表される基を意味し、A、B、C、D、 $Ar^1$ 、



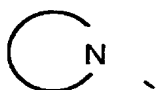
及び $n$ は前記の意味を有する]で表される化合物と、一般式 [ I I I ]



- 5 [式中、 $Cy^p$ はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び $-R^5$ で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基及び低級アルキルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し； $L^1$ は脱離基を意味し、 $R^2$ 及び $R^5$ は前記の意味を有する]で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV]



- 10 [式中、 $\underline{A}$ 、 $\underline{B}$ 、 $\underline{C}$ 、 $\underline{D}$ 、 $Cy^p$ 、



$R^{1p}$ 、 $R^2$ 及び $R^x$ は前記の意味を有する]で表される化合物とし、i)  $R^x$ が $-(CH_2)_nCOOR^a$ で表される基の場合、必要に応じ該基を加水分解した後、該化合物と一般式 [V]



15

- [式中、 $R^{3p}$ 及び $R^{4p}$ は前記の意味を有する(ただし、ここにおいて $R^{4p}$ はアミノ基の保護基を意味しない)]で表される化合物とを反応させ、 $R^x$ が $-(CH_2)_nCON(R^{3p})R^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、  
i i)  $R^x$ が $-(CH_2)_nCH_2OR^{p0}$ で表される基の場合、該基の $R^{p0}$ で表される水酸基の保護基を除去し、次いで該基を酸化して $-(CH_2)_nCOOH$ で表
- 20

される基とした後、該化合物と前記一般式〔V〕で表される化合物とを反応させ、 $R^*$ が $-(CH_2)_nCON(R^{3p})R^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式〔I〕で表される化合物を得ることができる。

5      $L^1$ で示される脱離基としては、例えば塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基等の有機スルホニル基又はメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、*p*-トルエンスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基等が挙げられる。

10    上記反応において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基、水酸基、カルボキシル基等が存在する場合、当該アミノ基、水酸基、カルボキシル基は、適宜、アミノ基の保護基、水酸基の保護基又はカルボキシル基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、3, 15    4-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；例えばベンゾイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリーラルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピル 20    オキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばフタロイル基；例えばベンジリデン基、*p*-クロロベンジリ 25    デン基、*o*-ニトロベンジリデン基等のアラルキリデン基等が挙げられ、特にアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等が好ましい。

水酸基の保護基としては、例えばトリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基；例えば

- メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；
- 5 例えはホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

- カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えば2,2,2-
- 10 トリクロロエチル基等の低級ハロアルキル基；例えば2-プロペニル基等の低級アルケニル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、tert-ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ベンズヒドリル基等が好ましい。

- 15 一般式〔I I〕で表される化合物と一般式〔I I I〕で表される化合物との反応は、化合物〔I I〕と化合物〔I I I〕の両者を等モル又はどちらか一方を少過剰モル用いて、通常、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

- 当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサシ等のエーテル類、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えばジ
- 20 メチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒等が好ましい。

- また、上記反応は塩基の存在下に行うことが好ましく、当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、リチウムジイソプロピルアミド等の有機塩基又は例えば水素化
- 25 ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が好ましい。

当該塩基の使用量は、一般式〔I I〕で表される化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モルである。

反応温度は、通常、-78℃~150℃、好ましくは室温ないし120℃であ

る。

反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは30分間～24時間である。  
反応終了後、通常の処理を行い、一般式〔I V〕で表される化合物の粗生成物を  
得ることができる。

5      このようにして得られた一般式〔I V〕で表される化合物の $R^*$ が

— $(CH_2)_nCOOR^a$ 又は— $(CH_2)_nCH_2OR^{p^0}$ で表される基の場合、そ  
れぞれ工程 i) 又は工程 i i) に従って、 $R^*$ が

— $(CH_2)_nCON(R^{3p})R^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、 $R^*$   
が— $(CH_2)_nCON(R^{3p})R^{4p}$ で表される基である化合物を、常法に従って

10    精製し、又は精製することなく、必要に応じて、アミノ基、水酸基及びカルボキ  
シル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式〔I〕の  
化合物を製造することができる。

上記工程 i) における、一般式〔I V〕で表される化合物のうち $R^*$ が

— $(CH_2)_nCOOR^a$ で表される基である化合物〔I V— a〕と一般式〔V〕

15    で表される化合物との反応は、化合物〔I V— a〕を、常法に従って精製し、又  
は精製することなく、化合物〔I V— a〕の1モルに対して、化合物〔V〕を1  
モルないし過剰モル用いて行われる。

20    反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばエチ  
ルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えば塩化メチ  
レン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；例えばベンゼ  
ン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチ  
ルホルムアミド、酢酸エチル、アセトニトリル、ヘキサメチルりん酸トリアミド  
等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

25    反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは室温～1  
00℃である。

反応時間は、通常、5分間～48時間、好ましくは10分間～24時間である。

また、上記工程 i) は、化合物〔I V— a〕の— $(CH_2)_nCOOR^a$ で表さ  
れる基を加水分解して得られるカルボン酸〔I V— b〕又はその反応性誘導体と  
一般式〔V〕で表される化合物とを反応させることによっても行うことができる。



- 当該加水分解反応は、化合物 [I V-a] を、常法に従って精製し、又は精製することなく、通常、例えば 0.01 モル～過剰量の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、辛酸、塩酸等、又は等モル～過剰量の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム等を作用させることにより行うことができる。

上記加水分解によって得られるカルボン酸、即ち、一般式 [I V] で表される化合物のうち  $R^*$  が  $-(CH_2)_nCOOH$  で表される基である化合物 [I V-b] の反応性誘導体としては、例えば酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が用いられる。

- 10 また、カルボン酸 [I V-b] を用いる場合には、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリルクロリド等の縮合剤の存在下、反応を行うことが好ましい。

- 15 カルボン酸 [I V-b] 又はその反応性誘導体と一般式 [V] で表される化合物との反応は、カルボン酸 [I V-b] 又はその反応性誘導体 1 モルに対して、一般式 [V] で表される化合物を 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1～5 モル用いて行われる。

- 20 反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

- 25 反応温度は、通常、 $-70^{\circ}\text{C}$  ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは  $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$  である。

反応時間は、通常、5 分間～7 日間、好ましくは 10 分間～24 時間である。

また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うこともできる。当該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウ

ム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基又は例えばトリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン等の有機塩基の存在下に行うことが好ましい。

- 5 当該塩基の使用量は、カルボン酸 [I V-b] 又はその反応性誘導体 1 モルに対して、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

カルボン酸 [I V-b] の酸ハロゲン化物は、カルボン酸 [I V-b] を常法に従ってハロゲン化剤と反応させることにより得ることができる。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、三塩化りん、五塩化りん、オキシ塩化りん、三臭化りん、オキサリルクロリド、ホスゲン等が用いられる。

10 カルボン酸 [I V-b] の混合酸無水物は、カルボン酸 [I V-b] を常法に従って、例えばクロロ炭酸エチル等のクロロ炭酸アルキル；アセチルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができる。

カルボン酸 [I V-b] の活性エステルは、カルボン酸 [I V-b] を常法に従って、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤の存在下、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物；4-ニトロフェノール、2, 4-ジニトロフェノール、2, 4, 5-トリフルオロフェノール、ペンタフルオロフェノール等のフェノール化合物等と反応させることにより得ることができる。

20 カルボン酸 [I V-b] の活性アミドは、カルボン酸 [I V-b] を常法に従って、例えば1, 1'-カルボニルジイミダゾール、1, 1'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)等と反応させることにより得ることができる。

上記工程 i i) における、一般式 [I V] で表される化合物のうちR\*が  
25  $-(CH_2)_nCH_2OR^{p\circ}$  で表される基である化合物 [I V-c] の水酸基の保護基R<sup>p°</sup>の除去反応は、当該保護基の種類に応じて、例えば以下の方法により行われる。

例えばR<sup>p°</sup>がテトラヒドロピラニル基の場合、通常、メタノール等の溶媒中、p-トルエンスルホン酸等の酸を用いて行われる。反応温度は、通常、室温ない

し反応に用いる溶媒の沸点であり、反応時間は、通常、10分間～24時間である。

例えばR<sup>PO</sup>がベンジル基又はp-メトキシベンジル基等のアラルキル基の場合、通常、メタノール等の溶媒中、パラジウム-炭素触媒等を用いる接触還元により行われる。当該接触還元の反応温度は、通常、室温であり、反応時間は、通常、30分間～24時間である。

例えばR<sup>PO</sup>がトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基の場合、通常、テトラヒドロフラン等の溶媒中、フッ化テトラブチルアンモニウム等を用いて行われる。反応温度は、通常、0℃ないし室温であり、反応時間は、通常、10分間～8時間である。

例えばR<sup>PO</sup>がメトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基の場合、通常、メタノール等の溶媒中、少量の濃塩酸等の酸を用いて行われる。反応温度は、通常、室温ないし反応に用いる溶媒の沸点であり、反応時間は、通常、10分間～24時間である。

例えばR<sup>PO</sup>がアセチル基等のアシル基の場合、通常、メタノール等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基を用いて行われる。反応温度は、通常、室温ないし反応に用いる溶媒の沸点であり、反応時間は、通常、30分間～24時間である。

また、例えばR<sup>1P</sup>で表される基上等において、R<sup>PO</sup>以外の水酸基の保護基が存在する場合、R<sup>PO</sup>で表される水酸基の保護基を選択的に除去することが好ましい。水酸基の保護基の選択的な除去反応は、R<sup>PO</sup>で表される保護基と他の水酸基の保護基との酸、塩基又は還元等に対する安定性の差を利用して行われる。したがって、R<sup>PO</sup>で表される保護基と他の水酸基の保護基は、互いに異なる保護基、即ち、例えば以下の保護基の組み合わせが好ましい。

例えばR<sup>1P</sup>で表される基上の水酸基の保護基がトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基の場合、R<sup>PO</sup>としては、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、アセチル基等が好ましい。

例えばR<sup>1P</sup>で表される基上の水酸基の保護基がベンジル基、p-メトキシベン

ジル基等のアラルキル基の場合、 $R^{10}$ としては、例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、アセチル基等が好ましい。

- 5      例えば $R^{10}$ で表される基上の水酸基の保護基がメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基の場合、 $R^{10}$ としては、例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基、ベンジル基、アセチル基等が好ましい。

- 10      上記反応の終了後、反応液をそのまま次工程の還元反応に用いるか、又は反応液を留去するか、若しくは通常分離手段を用いて一般式[IV]で表される化合物のうち $R^*$ が $-(CH_2)_nCH_2OH$ で表される基である化合物[IV-d]を単離し、以後の酸化反応に付し、 $R^*$ が $-(CH_2)_nCOOH$ で表される基である化合物[IV-b]を製造することができる。

- 15      当該酸化反応は、通常、アセトン等の溶媒中、原料のアルコール体1モルに対して、3モルないし過剰モルの三酸化クロム-硫酸等の酸化剤を用いるか、又はジメチルホルムアミド等の溶媒中、原料のアルコール体1モルに対して、2~5モルの二クロム酸ピリジニウム等の酸化剤を用いて行われる。三酸化クロム-硫酸を用いる酸化反応では、反応温度は、通常、0℃ないし室温であり、反応時間は、通常、30分間~24時間である。二クロム酸ピリジニウムを用いる酸化反  
20      応では、反応温度は、通常、0℃ないし80℃であり、反応時間は、通常、30分間~24時間である。

また、上記酸化反応は、水酸基からホルミル基を経て二段階で行ってもよい。

- 25      水酸基をホルミル基へ変換する工程は、通常、トリエチルアミンの存在下、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、原料のアルコール体1モルに対して、2モルないし過剰モルの三酸化硫黄・ピリジン錯体等の酸化剤を用いるか、又は塩化メチレン等の溶媒中、原料のアルコール体1モルに対して、1モルないし過剰モルのクロロクロム酸ピリジニウム等の酸化剤を用いて行われる。三酸化硫黄・ピリジン錯体を用いる酸化反応では、反応温度は、通常、0℃ないし室温であり、反応時間は、通常、10分間~8時間である。クロロクロム酸ピリジニウムを用いる

酸化反応では、反応温度は、通常、0℃ないし室温であり、反応時間は、通常、30分間～24時間である。

ホルミル基からカルボキシル基へ変換する工程は、通常、tert-ブタノール-水等の溶媒中、原料のアルデヒド体1モルに対して、それぞれ、2～4モルの亜塩素酸ナトリウム、1～3モルのりん酸二水素ナトリウム及び2～10モルの2-メチル-2-ブテンを作用させることにより行われる。反応温度は、通常、0℃ないし室温であり、反応時間は、通常、30分間～12時間である。

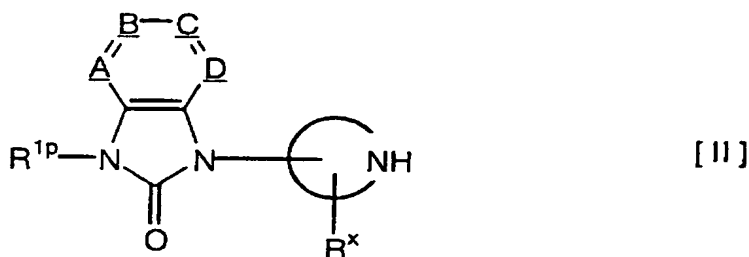
このようにして得られた化合物[IV-b]を、常法に従って精製し、又は精製することなく、上記工程i)と同様に処理してR<sup>\*</sup>が

10  $-(CH_2)_nCON(R^{3p})R^{4p}$ で表される基である化合物を製造することができる。

保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物[I]の安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法[プロテクトィブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. グリーン(T. W. Greene)著、John Wiley & Sons社(1981年)(以下、文献Pという)参照]又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、即ち、例えば0.01モル～大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モル～大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

## 製造法2

一般式 [I I]



25 [式中、A、B、C、D、

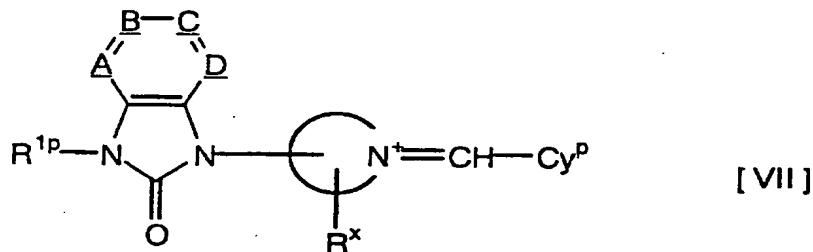


$R^{1p}$  及び  $R^x$  は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [VI]

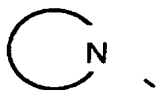


[式中、 $\text{Cy}^p$  は前記の意味を有する] で表される化合物とを反応させ、一般式

5 [VII]



[式中、A、B、C、D、 $\text{Cy}^p$ 、



$R^{1p}$  及び  $R^x$  は前記の意味を有する] で表される化合物とし、次いで化合物 [V

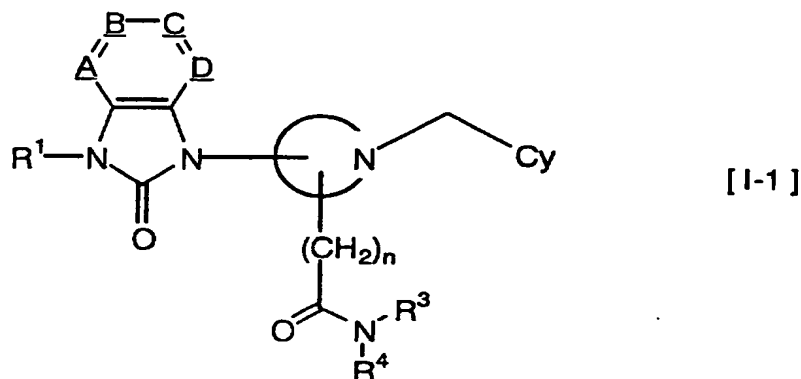
10 I I] を還元後、i)  $R^x$  が  $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^a$  で表される基の場合、必要に応じ該基を加水分解した後、該化合物と一般式 [V]



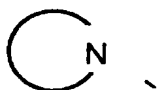
[式中、 $R^{3p}$  及び  $R^{4p}$  は前記の意味を有する (ただし、ここにおいて  $R^{4p}$  はアミノ基の保護基を意味しない)] で表される化合物とを反応させ、 $R^x$  が

15  $-(\text{CH}_2)_n\text{CON}(R^{3p})R^{4p}$  で表される基である化合物に変換した後、ii)  $R^x$  が  $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OR}^{p0}$  で表される基の場合、該基の  $R^{p0}$  で表される水酸基の保護基を除去し、次いで該基を酸化して  $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$  で表される基とした後、該化合物と前記一般式 [V] で表される化合物とを反応させ、 $R^x$  が  $-(\text{CH}_2)_n\text{CON}(R^{3p})R^{4p}$  で表される基である化合物に変換した後、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I-1]

20



[式中、A、B、C、D、Cy、



- 5    n、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は前記の意味を有する]で表される化合物を得ることができる。

製造法2は、一般式[I]で表される本発明化合物のうち、式中のR<sup>2</sup>が水素原子である化合物、即ち、一般式[I-1]で表される化合物の製造法である。一般式[I I]で表される化合物と一般式[V I]で表される化合物との反応は、通常、両者を等モル又はいずれか一方を少過剰モル用いて行われる。

- 10    反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；例えばベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチルホルムアミド、
- 15    酢酸エチル、アセトニトリル、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは室温～100℃である。

反応時間は、通常、5分間～48時間、好ましくは10分間～24時間である。

- 20    上記反応の終了後、反応液をそのまま次工程の還元反応に用いるか、又は反応液を留去するか、若しくは通常の分離手段を用いて一般式[V I I]で表される化合物を単離し、以後の還元反応に付することができる。

当該還元反応は、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の水素化金属錯体等を用いるか、又は例えばパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いた接触還元により行うことができる。

- 5 特に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の優先的にイミンを還元する還元剤を用いる場合、一般式 [V I I] で表される化合物を単離せず、そのまま還元反応に付すことができる。

還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、還元剤の使用量は、通常、前記イミン1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モルである。

- 10 当該還元反応においては、還元剤の種類により、適宜、溶媒として、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジメチルエーテル、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の不活性溶媒又はその混合溶媒を用いることができる。

反応温度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ～室温である。

反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは1時間～6時間である。

- 20 なお、接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～5気圧が好ましく、また触媒の使用量は、原料の化合物 [V I I] の重量1に対して、通常、 $1/100$ ～1倍量、好ましくは $1/100$ ～ $1/10$ 倍量である。

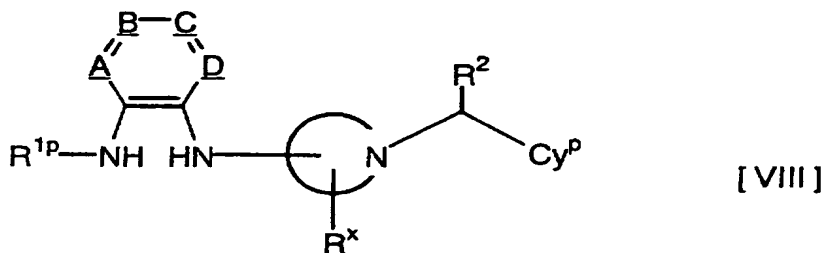
反応終了後、生成物の $\text{R}^*$ が $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^a$ 又は $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OR}^p$ で表される基の場合、それぞれ前記製造法1の工程 i) 又は工程 i i) と同様にして、 $\text{R}^*$ が $-(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^{3p})\text{R}^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、 $\text{R}^*$ が $-(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^{3p})\text{R}^{4p}$ で表される基である化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、アミノ基、水酸基及びカルボキシル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式 [I-1] の化合物を製造することができる。



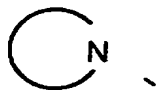
保護基の除去及び後処理等は、前記製造法 1 に記載した方法がそのまま適用できる。

### 製造法 3

一般式 [VIII]



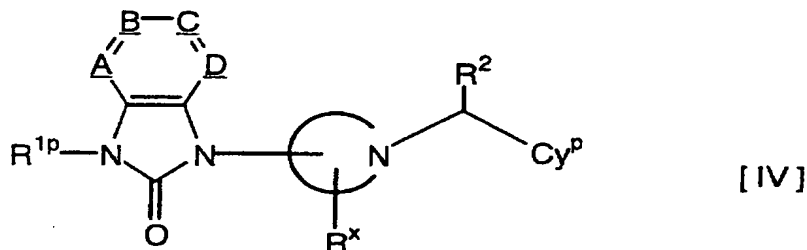
[式中、A、B、C、D、 $Cy^p$ 、



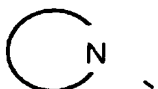
$R^{1p}$ 、 $R^2$ 及び $R^x$ は前記の意味を有する]で表される化合物と、一般式 [IX]



- 10 [式中、 $X^1$ 及び $X^2$ は同一又は異なって、イミダゾリル基、メトキシ基又はエトキシ基を意味する]で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV]



[式中、A、B、C、D、 $Cy^p$ 、



- 15  $R^{1p}$ 、 $R^2$ 及び $R^x$ は前記の意味を有する]で表される化合物とし、i)  $R^x$ が  $-(CH_2)_nCOOR^a$ で表される基の場合、必要に応じ該基を加水分解した後、該化合物と一般式 [V]



[式中、 $\text{R}^{3p}$ 及び $\text{R}^{4p}$ は前記の意味を有する(ただし、ここにおいて $\text{R}^{4p}$ はアミノ基の保護基を意味しない)] で表される化合物とを反応させ、 $\text{R}^*$ が

$-(\text{CH}_2)_n \text{CON}(\text{R}^{3p}) \text{R}^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、i i)

- 5  $\text{R}^*$ が $-(\text{CH}_2)_n \text{CH}_2 \text{OR}^{p0}$ で表される基の場合、該基の $\text{R}^{p0}$ で表される水酸基の保護基を除去し、次いで該基を酸化して $-(\text{CH}_2)_n \text{COOH}$ で表される基とした後、該化合物と前記一般式[V]で表される化合物とを反応させ、 $\text{R}^*$ が $-(\text{CH}_2)_n \text{CON}(\text{R}^{3p}) \text{R}^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式[I]で表される化合物を得ること
- 10 ができる。

一般式[V I I I]で表される化合物と一般式[I X]で表される化合物との反応は、通常、一般式[V I I I]で表される化合物1モルに対して、一般式[I X]で表される化合物を1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モル用いて行われる。

- 15 反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド等、又はその混合溶媒等が好適である。

反応温度は、通常、 $-78^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温ないし $80^\circ\text{C}$ である。

反応時間は、通常、5分間~7日間、好ましくは30分間~24時間である。

- 20 また、上記反応は必要に応じて塩基の存在下に行うことができ、当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、リチウムジイソプロピルアミド等の有機塩基又は例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が好ましい。

- 25 当該塩基の使用量は、一般式[V I I I]で表される化合物1モルに対して、2モルないし過剰モル、好ましくは2~3モルである。

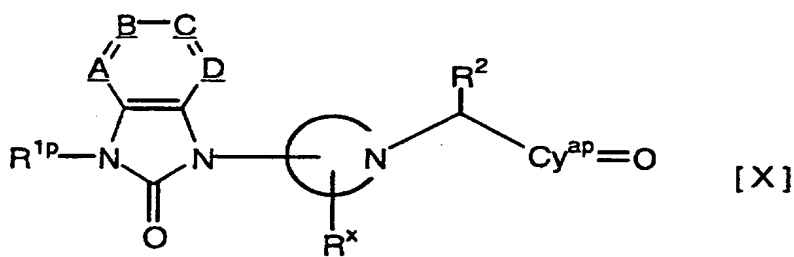
反応終了後、生成物の $\text{R}^*$ が $-(\text{CH}_2)_n \text{COOR}^a$ 又は

- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>p</sup>で表される基の場合、それぞれ前記製造法1の工程 i) 又は工程 i i) と同様にして、R<sup>x</sup>が—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>3p</sup>)R<sup>4p</sup>で表される基である化合物に変換した後、R<sup>x</sup>が—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>3p</sup>)R<sup>4p</sup>で表される基である化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、アミノ基、水酸基及びカルボキシル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせることで、一般式 [I] の化合物を製造することができる。

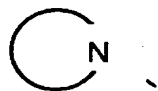
保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

#### 製造法4

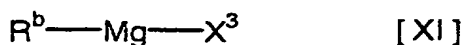
- 10 一般式 [X]



- [式中、Cy<sup>ap</sup>はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び—R<sup>5</sup>で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基及び低級アルキルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し、A、B、C、D、



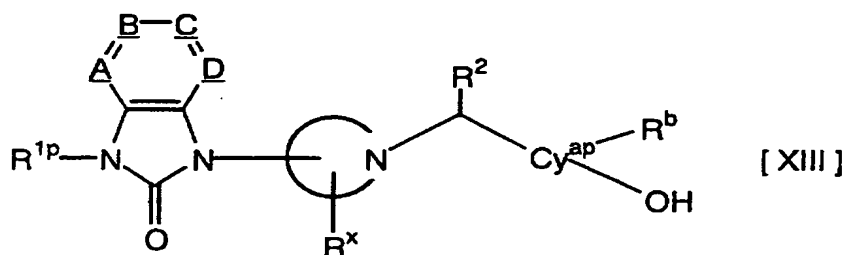
- R<sup>1p</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>x</sup>は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式
- 20 [XI]



[式中、R<sup>b</sup>は低級アルキル基を；X<sup>3</sup>はハロゲン原子を意味する] で表される化合物又は一般式 [XII]



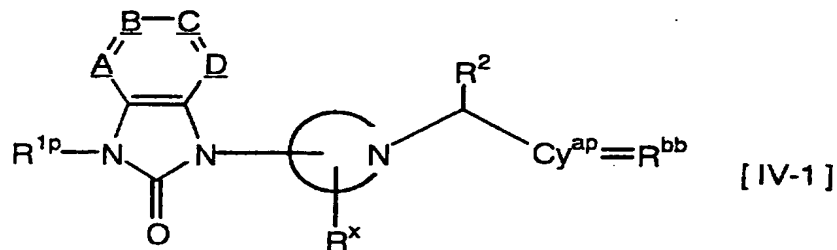
〔式中、 $R^b$ は前記の意味を有する〕で表される化合物とを反応させ、一般式〔X I I I〕



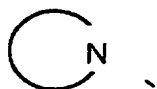
〔式中、 $\underline{A}$ 、 $\underline{B}$ 、 $\underline{C}$ 、 $\underline{D}$ 、 $Cy^{ap}$ 、



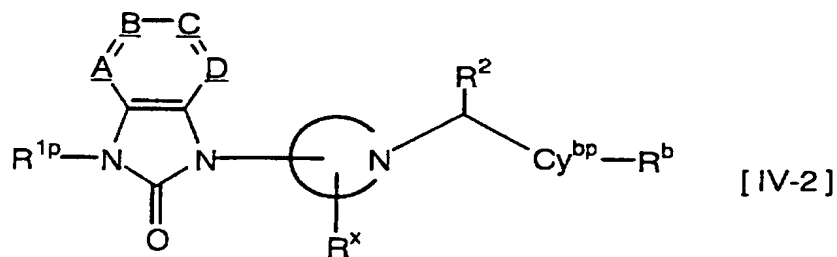
$R^{1p}$ 、 $R^2$ 、 $R^b$ 及び $R^x$ は前記の意味を有する〕で表される化合物とし、次いで該化合物〔X I I I〕を脱水反応に付すことにより、一般式〔I V - 1〕



10 〔式中、 $R^{bb}$ は $R^b$ の $Cy^{ap}$ に結合する炭素原子が二価基になった低級アルキリデン基を意味し、 $\underline{A}$ 、 $\underline{B}$ 、 $\underline{C}$ 、 $\underline{D}$ 、 $Cy^{ap}$ 、



$R^{1p}$ 、 $R^2$ 及び $R^x$ は前記の意味を有する〕で表される化合物又は一般式〔I V - 2〕



15 〔式中、 $Cy^{bp}$ はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低

- 級アルキニル基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び $-R^5$ で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基及び低級アルキルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基であって、 $R^b$ が結合する環炭素原子と該原子に隣接するいずれか一方の環炭素原子とが二重結合を形成する基を意味し、A、B、C、D、



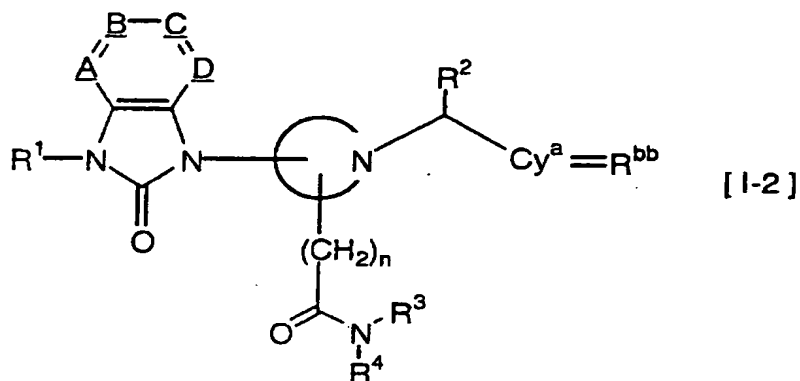
$R^{1p}$ 、 $R^2$ 、 $R^b$ 及び $R^x$ は前記の意味を有する]で表される化合物とし、

- i)  $R^x$ が $-(CH_2)_nCOOR^a$ で表される基の場合、必要に応じ該基を加水分解した後、該化合物と一般式[V]

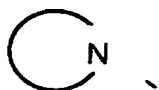


[式中、 $R^{3p}$ 及び $R^{4p}$ は前記の意味を有する(ただし、ここにおいて $R^{4p}$ はアミノ基の保護基を意味しない)]で表される化合物とを反応させ、 $R^x$ が

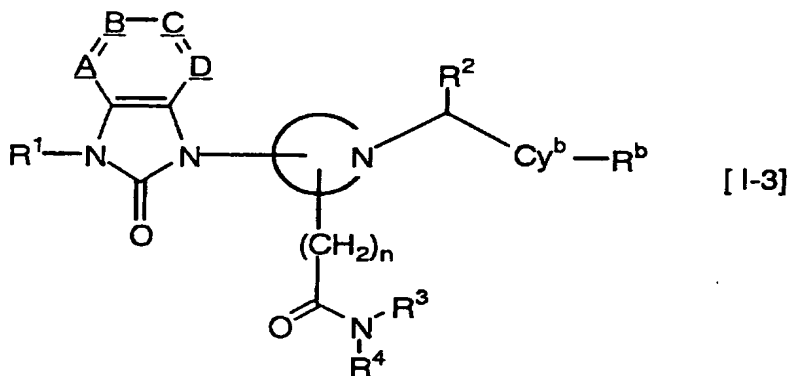
- $-(CH_2)_nCON(R^{3p})R^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、i i)  
 15  $R^x$ が $-(CH_2)_nCH_2OR^{p0}$ で表される基の場合、該基の $R^{p0}$ で表される水酸基の保護基を除去し、次いで該基を酸化して $-(CH_2)_nCOOH$ で表される基とした後、該化合物と前記一般式[V]で表される化合物とを反応させ、 $R^x$ が $-(CH_2)_nCON(R^{3p})R^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式[I-2]



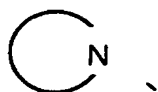
- [式中、 $Cy^a$ はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び $R^5$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し、A、B、C、D、



$n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^b$ は前記の意味を有する]で表される化合物又は一般式 [I-3]



- 10 [式中、 $Cy^b$ はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び $R^5$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基であって、 $R^b$ が結合する環炭素原子と該原子に隣接するいずれか一方の環炭素原子とが二重結合を形成する基を意味し、A、B、C、D、



$n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^b$ は前記の意味を有する]で表される化合物を得ることができる。

- 20 製造法4は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中の $Cy$ 上に置換基として低級アルキリデン基を有する化合物又は式中の $Cy$ 上に少なくとも1

つの二重結合を有する化合物、即ち、一般式〔I-2〕で表される化合物又は一般式〔I-3〕で表される化合物の製造法である。

- 一般式〔X〕で表される化合物と一般式〔XI〕又は一般式〔XII〕で表される化合物との反応は、通常、両者を等モル又はいずれか一方を少過剰モル用いて、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

当該不活性溶媒としては、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が好ましい。

反応温度は、通常、 $-100^{\circ}\text{C}$ ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは $-70^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ である。

- 10 反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは10分間～24時間である。

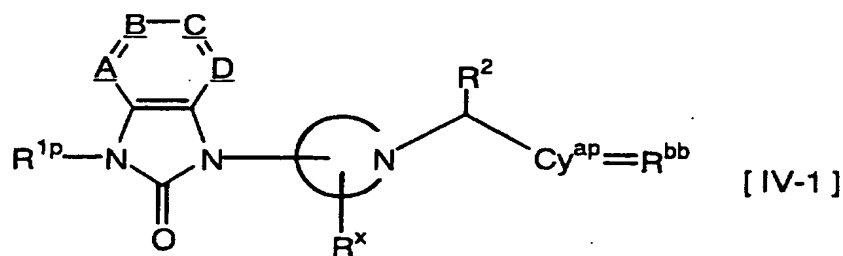
- 化合物〔XIII〕の脱水反応は、例えば、酢酸エチル等の不活性溶媒中、化合物〔XIII〕に、トリエチルアミンの存在下、塩化メタンスルホニルを作用させ、対応するメシラートとした後、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕-7-ウンデセン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の塩基をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等の不活性溶媒中で作用させることにより行うことができる。

- 15 反応終了後、生成物の $\text{R}^*$ が $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^*$ 又は $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OR}^*$ で表される基の場合、それぞれ前記製造法1の工程i)又は工程ii)と同様にして、 $\text{R}^*$ が $-(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^{3p})\text{R}^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、 $\text{R}^*$ が $-(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^{3p})\text{R}^{4p}$ で表される基である化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、アミノ基、水酸基及びカルボキシル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせることで、一般式〔I-2〕の化合物又は一般式〔I-3〕の化合物を製造することができる。

- 25 保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

#### 製造法5

一般式〔IV-1〕

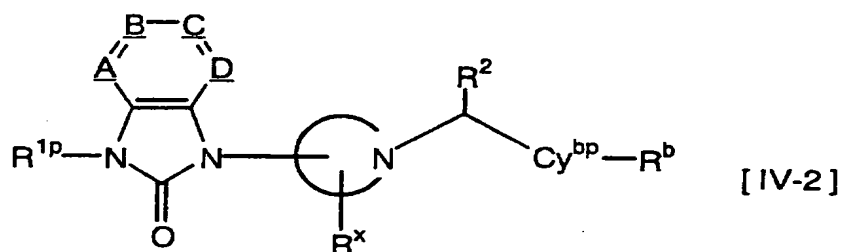


[式中、A、B、C、D、 $Cy^{ap}$ 、

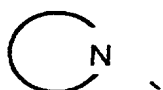


$R^{1p}$ 、 $R^2$ 、 $R^{bb}$ 及び $R^x$ は前記の意味を有する]で表される化合物又は一般式 [I

5 V-2]

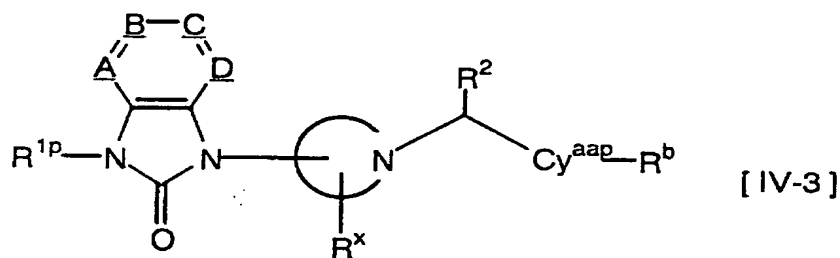


[式中、A、B、C、D、 $Cy^{bp}$ 、



$R^{1p}$ 、 $R^2$ 、 $R^b$ 及び $R^x$ は前記の意味を有する]で表される化合物を還元し、一

10 般式 [IV-3]

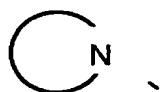


[式中、 $Cy^{aap}$ はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び $-R^5$ で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基及び低級アルキルアミノ基からなる

15 群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環



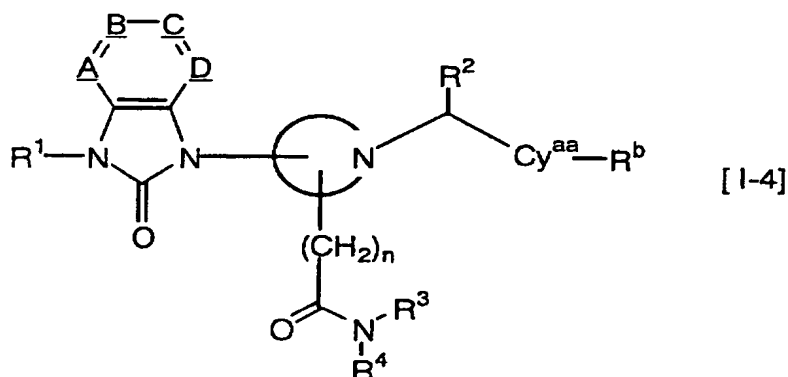
性脂肪族炭素環基を意味し、A、B、C、D、



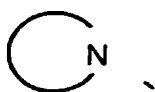
- 5  $R^{1p}$ 、 $R^2$ 、 $R^b$ 及び $R^*$ は前記の意味を有する]で表される化合物とし、i)  $R^*$ が $-(CH_2)_nCOOR^a$ で表される基の場合、必要に応じ該基を加水分解した後、該化合物と一般式[V]



- [式中、 $R^{3p}$ 及び $R^{4p}$ は前記の意味を有する(ただし、ここにおいて $R^{4p}$ はアミノ基の保護基を意味しない)]で表される化合物とを反応させ、 $R^*$ が $-(CH_2)_nCON(R^{3p})R^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、ii)  $R^*$ が $-(CH_2)_nCH_2OR^{p0}$ で表される基の場合、該基の $R^{p0}$ で表される水酸基の保護基を除去し、次いで該基を酸化して $-(CH_2)_nCOOH$ で表される基とした後、該化合物と前記一般式[V]で表される化合物とを反応させ、 $R^*$ が $-(CH_2)_nCON(R^{3p})R^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式[I-4]



- 15 [式中、 $Cy^{aa}$ はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び $-R^5$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し、A、B、C、D、
- 20



$n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^b$ は前記の意味を有する]で表される化合物を得ることができる。

製造法5は、一般式[I]で表される本発明化合物のうち、式中のCy上に置換基として少なくとも1つの低級アルキル基を有する化合物、即ち、一般式[I-4]で表される化合物の製造法である。

一般式[IV-1]で表わされる化合物又は一般式[IV-2]で表わされる化合物を還元する反応は、通常、不活性溶媒中、パラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒又は白金触媒等を用いる接触還元により行うことができる。

10 当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、クロロホルム、酢酸、又はその混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ～室温である。

反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは10分間～24時間である。

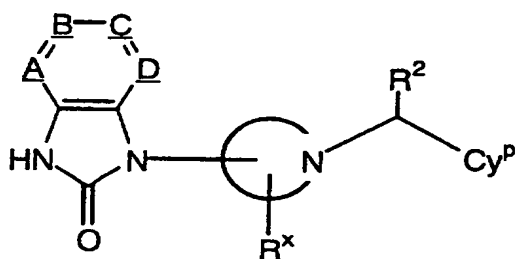
15 なお、接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～5気圧が好ましく、また触媒の使用量は、原料の化合物[IV-1]又は[IV-2]1gに対して、通常、0.01～1g、好ましくは0.05～0.2gである。

反応終了後、生成物の $R^*$ が $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^a$ 又は $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OR}^p$ で表される基の場合、それぞれ前記製造法1の工程i)又は工程ii)と同様にして、 $R^*$ が $-(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^{3p})\text{R}^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、 $R^*$ が $-(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^{3p})\text{R}^{4p}$ で表される基である化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、アミノ基、水酸基及びカルボキシル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせる。20 行うことにより、一般式[I-4]の化合物を製造することができる。

25 保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

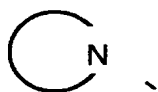
#### 製造法6

一般式[IV-4]



[IV-4]

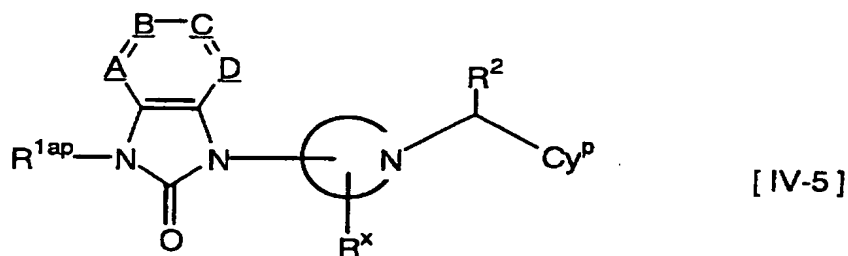
[式中、A、B、C、D、 $Cy^p$ 、



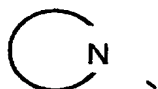
$R^{1p}$ 、 $R^2$ 及び $R^x$ は前記の意味を有する]で表される化合物と、一般式 [XIV]



- [式中、 $R^{1ap}$ は低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基又は保護されていてもよい、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基若しくは低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-Ar^1$ で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； $L^2$ は脱離基を意味し、 $Ar^1$ は前記の意味を有する]で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV-5]
- 10
- 15
- 20



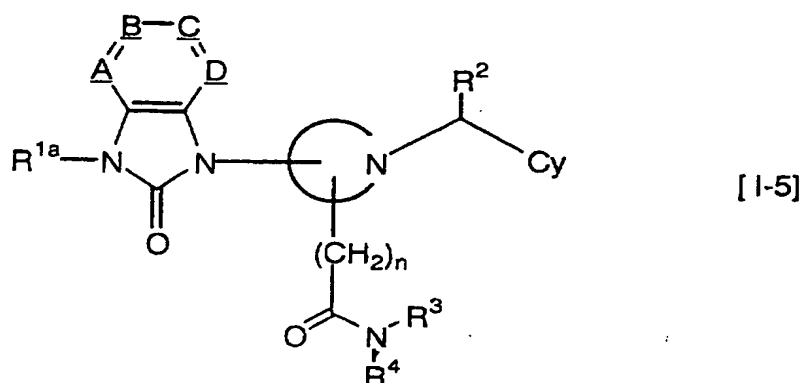
[式中、A、B、C、D、 $Cy^p$ 、



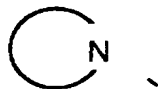
- 5  $R^{1ap}$ 、 $R^2$ 及び $R^x$ は前記の意味を有する]で表される化合物とし、i)  $R^x$ が  
 $-(CH_2)_nCOOR^a$ で表される基の場合、必要に応じ該基を加水分解した後、  
 該化合物と一般式 [V]



- [式中、 $R^{3p}$ 及び $R^{4p}$ は前記の意味を有する(ただし、ここにおいて $R^{4p}$ はアミノ基の保護基を意味しない)]で表される化合物とを反応させ、 $R^x$ が  
 10  $-(CH_2)_nCON(R^{3p})R^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、ii)  
 $R^x$ が $-(CH_2)_nCH_2OR^{p0}$ で表される基の場合、該基の $R^{p0}$ で表される水  
 酸基の保護基を除去し、次いで該基を酸化して $-(CH_2)_nCOOH$ で表される  
 基とした後、該化合物と前記一般式 [V] で表される化合物とを反応させ、 $R^x$   
 15 必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I-5]



- [式中、 $R^{1a}$ は低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $Ar^1$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し、A、B、C、D、 $Ar^1$ 、Cy、



$n$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は前記の意味を有する]で表される化合物を得ることができる。

- 製造法6は、一般式[I]で表される本発明化合物のうち、式中の $R^1$ が低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、

- フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-Ar^1$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基である化合物、即ち、
- 5 一般式〔I-5〕で表される化合物の製造法である。

$L^2$ で示される脱離基としては、前記 $L^1$ と同じ脱離基が挙げられる。

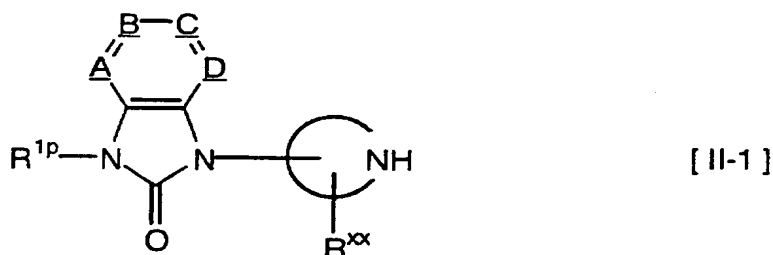
- 一般式〔IV-4〕で表される化合物と一般式〔XIV〕で表される化合物との反応は、前記製造法1における一般式〔II〕で表される化合物と一般式
- 10 〔III〕で表される化合物との反応に準じて行うことができる。

- 反応終了後、生成物の $R^*$ が $-(CH_2)_nCOOR^a$ 又は $-(CH_2)_nCH_2OR^b$ で表される基の場合、それぞれ前記製造法1の工程i)又は工程ii)と同様にして、 $R^*$ が $-(CH_2)_nCON(R^{3p})R^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、 $R^*$ が $-(CH_2)_nCON(R^{3p})R^{4p}$ で表される基である化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、アミノ基、水酸基及びカルボキシル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式〔I-5〕の化合物を製造することができる。
- 15

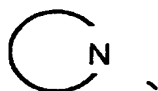
保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

## 20 製造法7

一般式〔II-1〕



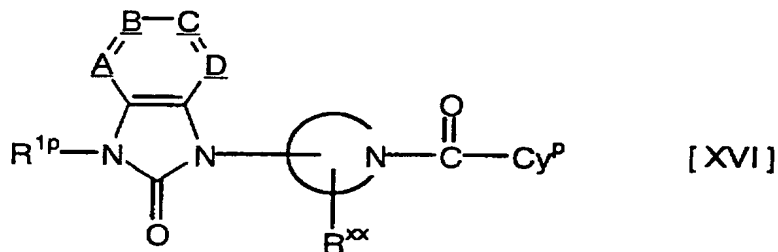
〔式中、 $R^{xx}$ は $-(CH_2)_nCH_2OR^b$ で表される基を意味し、A、B、C、D、



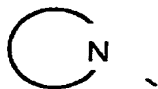
n、 $R^{1p}$ 及び $R^{p0}$ は前記の意味を有する]で表される化合物と、一般式 [XV]

$$\text{HOOC}-\text{Cy}^p \quad [\text{XV}]$$

[式中、 $\text{Cy}^p$ は前記の意味を有する]で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体とを反応させ、一般式 [XVI]

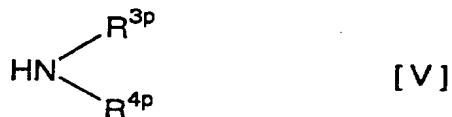


[式中、 $\underline{A}$ 、 $\underline{B}$ 、 $\underline{C}$ 、 $\underline{D}$ 、 $\text{Cy}^p$ 、



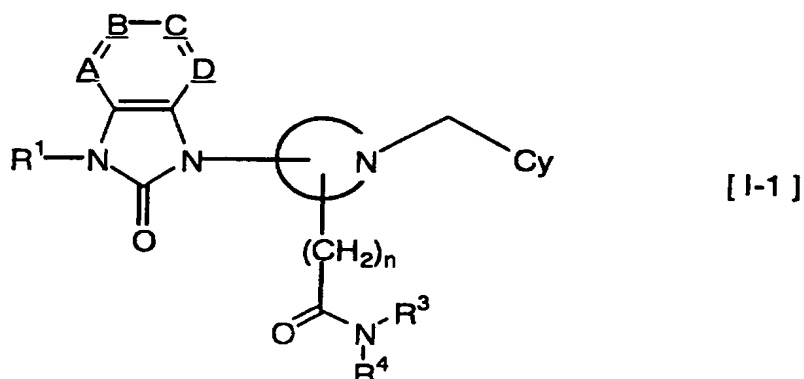
$R^{1p}$ 及び $R^{xx}$ は前記の意味を有する]で表される化合物とし、次いで化合物

10 [XVI]を還元後、 $R^{xx}$ の $R^{p0}$ で表される水酸基の保護基を除去し、次いで該基を酸化して $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ で表される基とした後、該化合物と一般式[V]

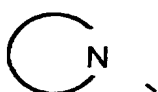


[式中、 $R^{3p}$ 及び $R^{4p}$ は前記の意味を有する(ただし、ここにおいて $R^{4p}$ はアミノ基の保護基を意味しない)]で表される化合物とを反応させ、 $R^{xx}$ を

15  $-(\text{CH}_2)_n\text{CON}(R^{3p})R^{4p}$ で表される基に変換した後、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I-1]



[式中、A、B、C、D、Cy、



5    n、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は前記の意味を有する]で表される化合物を得ることができる。

製造法7は、一般式[I]で表される本発明化合物のうち、式中のR<sup>2</sup>が水素原子である化合物、即ち、一般式[I-1]で表される化合物の製造法である。

一般式[XV]で表されるカルボン酸の反応性誘導体としては、例えば酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が用いられる。

10    また、一般式[XV]のカルボン酸を用いる場合には、N，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、2-クロロ-1，3-ジメチルイミダゾリルクロリド等の縮合剤の存在下、反応を行うことが好ましい。

15    一般式[II-1]で表される化合物と一般式[XV]のカルボン酸又はその反応性誘導体との反応は、前記製造法1におけるカルボン酸[IV-b]又はその反応性誘導体と一般式[V]で表される化合物との反応に準じて行うことができる。

20    上記反応の終了後、反応液をそのまま次工程の還元反応に用いるか、又は反応液を留去するか、若しくは通常の分離手段を用いて一般式[XVI]で表される化合物を単離し、以後の還元反応に付することができる。

当該還元反応は、還元剤として、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、ボランートリエチルアミン錯体、ボ



ラン-硫化ジメチル錯体、ボラン-ジメチルアミン錯体等の水素化金属錯体等を用いて行うことができる。

還元剤の使用量は、通常、一般式 [X V I] で表される化合物 1 モルに対して、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

- 5 当該還元反応においては、還元剤の種類に応じて、適宜、溶媒として、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジメチルエーテル、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の不活性溶媒又はその混合溶媒を用いることができる。

反応温度は、通常、0℃~100℃、好ましくは室温~80℃である。

反応時間は、通常、10分間~2日間、好ましくは30分間~8時間である。

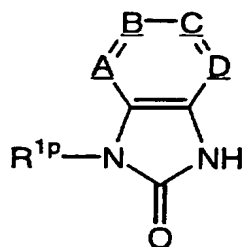
- 15 反応終了後、生成物の R<sup>\*\*</sup> を前記製造法 1 の工程 i i) と同様にして、R<sup>\*\*</sup> が

- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CON (R<sup>3p</sup>) R<sup>4p</sup> で表される基である化合物に変換した後、R<sup>\*\*</sup> が — (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CON (R<sup>3p</sup>) R<sup>4p</sup> で表される基である化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、アミノ基、水酸基及びカルボキシ基の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式 [I-1] の化合物を製造することができる。

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法 1 に記載した方法がそのまま適用できる。

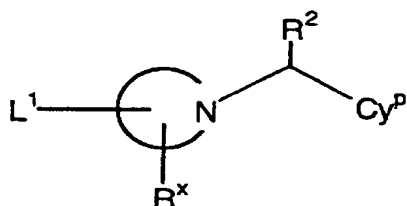
#### 製造法 8

- 25 一般式 [X V I I]



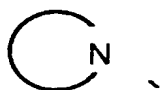
[XVII]

[式中、A、B、C、D及び $R^{1p}$ は前記の意味を有する] で表される化合物と、  
一般式 [XVIII]

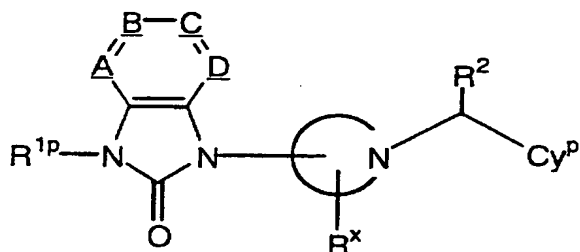


[XVIII]

5 [式中、 $Cy^p$ 、 $L^1$ 、

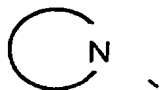


$R^2$ 及び $R^x$ は前記の意味を有する] で表される化合物とを反応させ、一般式  
[IV]



[IV]

10 [式中、A、B、C、D、 $Cy^p$ 、



$R^{1p}$ 、 $R^2$ 及び $R^x$ は前記の意味を有する] で表される化合物とし、i)  $R^x$ が  
- $(CH_2)_nCOOR^a$ で表される基の場合、必要に応じ該基を加水分解した後、  
該化合物と一般式 [V]



[式中、 $\text{R}^{3p}$ 及び $\text{R}^{4p}$ は前記の意味を有する(ただし、ここにおいて $\text{R}^{4p}$ はアミノ基の保護基を意味しない)] で表される化合物とを反応させ、 $\text{R}^*$ が

$-(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^{3p})\text{R}^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、ii)

- 5  $\text{R}^*$ が $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OR}^{p0}$ で表される基の場合、該基の $\text{R}^{p0}$ で表される水酸基の保護基を除去し、次いで該基を酸化して $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ で表される基とした後、該化合物と前記一般式[V] で表される化合物とを反応させ、 $\text{R}^*$ が $-(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^{3p})\text{R}^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式[I] で表される化合物を得ること
- 10 ができる。

一般式[XVII] で表される化合物と一般式[XVIII] で表される化合物との反応は、前記製造法1における一般式[II] で表される化合物と一般式[III] で表される化合物との反応に準じて行うことができる。

反応終了後、生成物の $\text{R}^*$ が $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^a$ 又は

- 15  $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OR}^{p0}$ で表される基の場合、それぞれ前記製造法1の工程i)又は工程ii)と同様にして、 $\text{R}^*$ が $-(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^{3p})\text{R}^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、 $\text{R}^*$ が $-(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^{3p})\text{R}^{4p}$ で表される基である化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、アミノ基、水酸基及びカルボキシル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせ
- 20 せて行うことにより、一般式[I] の化合物を製造することができる。

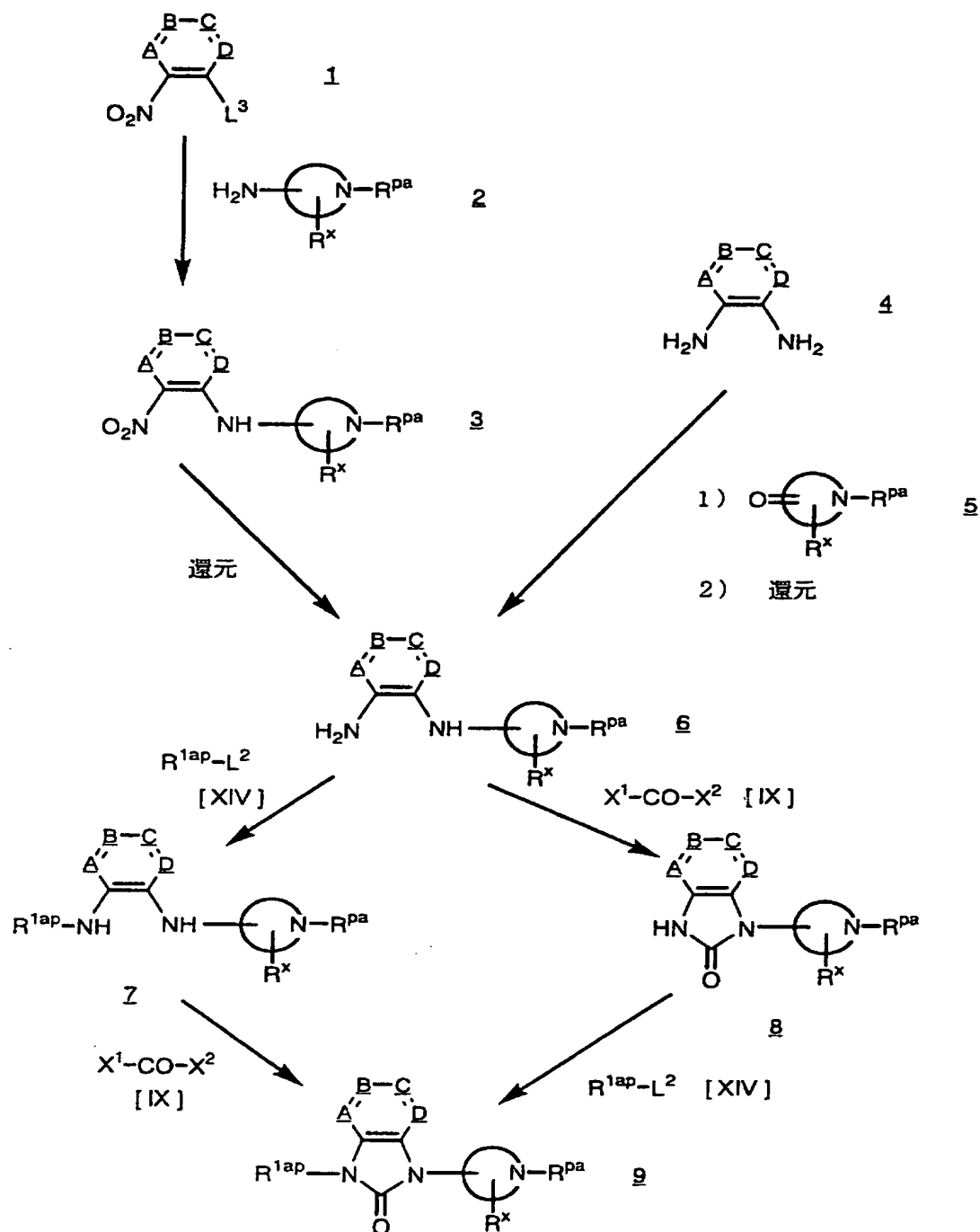
保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

- 上記の方法により得られた一般式[I]、[I-2]、[I-3]、[I-4]又は[I-5]の化合物の単離・精製は、例えばシリカゲル、吸着樹脂等を用いる
- 25 カラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の常用の分離手段を単独又は適宜組み合わせて行うことにより達成される。

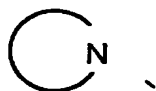
一般式 [I]、[I-2]、[I-3]、[I-4] 又は [I-5] の化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができ、また逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

一般式 [II]、[III]、[V]、[VI]、[VIII]、[IX]、  
5 [X]、[XI]、[XII]、[XV]、[XVII] 又は [XVIII] で  
表される化合物は例えば市販品を用いるか、文献記載の方法 [国際公開WO 96  
/ 1 3 2 6 2号公報；ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. O  
rg. Chem.)、33巻、2157頁 (1968年)；同43巻、147頁  
(1978年)；オーガニック・リアクションズ (Organic React  
10 ions)、405頁 (1975年) 等参照] 又はこれらの方法に準ずる方法、  
あるいは以下の方法又は参考例に記載した方法等により製造することができる。

## 製造法A



[式中、 $L^3$ は脱離基を； $R^{pa}$ はアミノ基の保護基を意味し、 $A$ 、 $B$ 、 $C$ 、 $D$ 、 $L^2$ 、



$R^{1ap}$ 、 $R^x$ 、 $X^1$ 及び $X^2$ は前記の意味を有する]

- 本製造法は一般式8又は9で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式1で表される化合物に一般式2で表される化合物を作用させ一般式3で表される化合物とし、次いで該化合物3のニトロ基を還元することにより一般式6で表される化合物を製造し、続いて、(1) 該化合物6に一般式[XIV]で表される化合物を作用させ一般式7で表される化合物とした後、該化合物7に一般式[IX]で表される化合物を作用させて一般式9で表される化合物を製造するか、又は(2) 該化合物6に一般式[IX]で表される化合物を作用させ一般式8で表される化合物とした後、該化合物8に一般式[XIV]で表される化合物を作用させて一般式9で表される化合物を製造することができる。

なお、一般式6で表される化合物は、一般式4で表される化合物に一般式5で表される化合物を作用させイミンを形成し、次いでこれを還元することによっても製造することができる。

- $L^3$ で示される脱離基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基等の有機スルホニル基又はメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基等が挙げられる。
- $R^{pa}$ で示されるアミノ基の保護基としては、前記製造法1に記載したアミノ基の保護基を挙げることができるが、中でもt-ブトキシカルボニル基、ベンジル基等が好ましい。

- 化合物1から化合物3を製造する工程は、前記製造法1で一般式[II]で表される化合物と一般式[III]で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

化合物3から化合物6を製造する工程は、例えば、含水メタノール、含水エタノール、含水ジオキサン等の溶媒中、化合物3に鉄粉及び塩化アンモニウムを作用させることにより行うことができる。

反応温度は、通常、室温ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは50℃ないし反応に用いる溶媒の沸点である。

反応時間は、通常、10分間～24時間、好ましくは30分間～8時間である。

- 化合物6から化合物7を製造する工程及び化合物8から化合物9を製造する工程は、それぞれ前記製造法1で一般式〔I I〕で表される化合物と一般式〔I I I〕で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

- 化合物6から化合物8を製造する工程及び化合物7から化合物9を製造する工程は、それぞれ前記製造法3で一般式〔V I I I〕で表される化合物と一般式〔I X〕で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

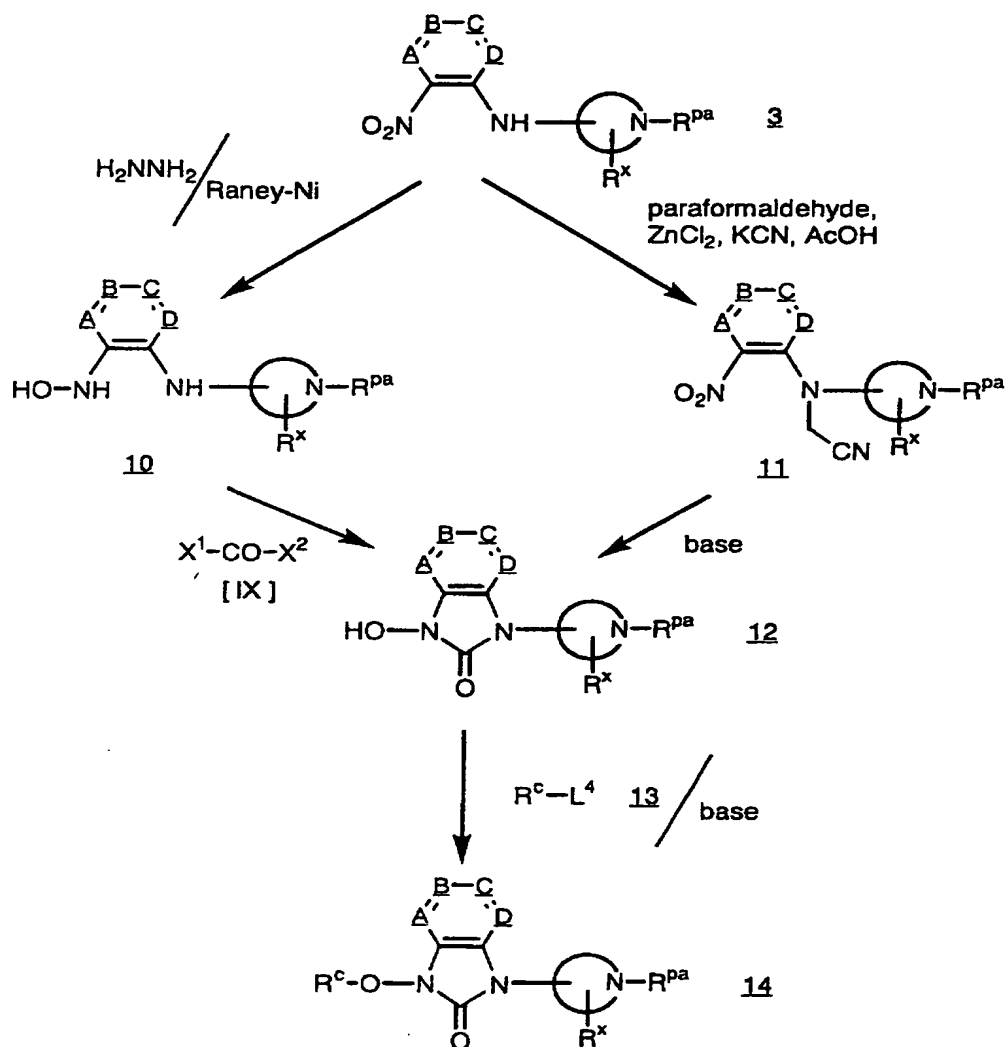
- 化合物4から化合物6を製造する工程は、前記製造法2で一般式〔I I〕で表される化合物と一般式〔V I〕で表される化合物とを反応させた後、得られた化合物を還元反応に付す工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

一般式8又は9で表される化合物は、当該化合物の保護基R<sup>Pa</sup>を脱保護することにより、一般式〔I I〕で表される化合物へ導くことができる。

当該保護基の除去は前記文献P記載の方法に従って行うことができる。

- なお、一般式1、2、4又は5で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法若しくは参考例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

## 製造法B



[式中、A c はアセチル基を；L<sup>4</sup> は脱離基を；R<sup>c</sup> は低級アルキル基を意味し、  
A、B、C、D、



R<sup>pa</sup>、R<sup>x</sup>、X<sup>1</sup> 及び X<sup>2</sup> は前記の意味を有する]

本製造法は一般式 **12** 又は **14** で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式 **3** で表される化合物のニトロ基を、ラネーニッケルの存在下、ヒドラジンで還元し、一般式 **10** で表される化合物とし、次いで該化合物 **10** に一般式 [IX] で表される化合物を作用させ一般式 **12** で表される化合物を製造す



ることができ、更に該化合物 1 2 に、塩基の存在下、一般式 1 3 で表される化合物を作用させることにより一般式 1 4 で表される化合物を製造することができる。

- 5    なお、一般式 1 2 で表される化合物は、一般式 3 で表される化合物にパラホルムアルデヒド及びシアン化物を作用させ一般式 1 1 で表される化合物とし、次いで該化合物 1 1 に塩基を作用させることによっても製造することができる。

$L^4$  で示される脱離基としては、前記  $L^1$  と同じ脱離基が挙げられる。

化合物 3 から化合物 1 0 を製造する工程は、例えば、メタノール、エタノール、塩化メチレン、クロロホルム又はその混合溶媒等の溶媒中、ラネーニッケル触媒の存在下、化合物 3 にヒドラジンを作用させることにより行うことができる。

- 10    ラネーニッケル触媒の使用量は、化合物 3 の重量 1 に対して、 $1/100 \sim 1$  倍量、好ましくは  $1/100 \sim 1/10$  倍量であり、ヒドラジンの使用量は、化合物 3 の 1 モルに対して、 $1 \sim 10$  モル、好ましくは  $2 \sim 3$  モルである。

反応温度は、通常、 $0^\circ\text{C}$  ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは  $0^\circ\text{C}$  ないし室温である。

- 15    反応時間は、通常、 $10$  分間  $\sim 24$  時間、好ましくは  $30$  分間  $\sim 8$  時間である。

化合物 1 0 から化合物 1 2 を製造する工程は、前記製造法 3 で一般式 [V I I I] で表される化合物と一般式 [I X] で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

- 20    化合物 1 2 から化合物 1 4 を製造する工程は、前記製造法 1 で一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [I I I] で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。また、化合物 1 3 に替えて、例えばジアゾメタン等のジアゾ化合物を用い、常法に従って化合物 1 2 の水酸基をアルキル化することも可能である。

- 25    化合物 3 から化合物 1 1 を製造する工程は、例えば、酢酸、水、メタノール、エタノール、ジオキサン等又はその混合溶媒中、塩化亜鉛等のルイス酸の存在下、パラホルムアルデヒド及び例えばシアン化カリウム、シアン化ナトリウム等のシアン化物を作用させることにより行うことができる。

ルイス酸、パラホルムアルデヒド又はシアン化カリウムの使用量は、それぞれ

化合物3の1モルに対して、1～10モル、好ましくは2～3モルである。

反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは室温ないし60℃である。

反応時間は、通常、15分間～3日間、好ましくは30分間～24時間である。

- 5 化合物1 1から化合物1 2を製造する工程は、例えば、水、メタノール、エタノール、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等又はその混合溶媒中、化合物1 1に塩基を作用させることにより行うことができる。

- 10 当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基又は例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基が好ましい。

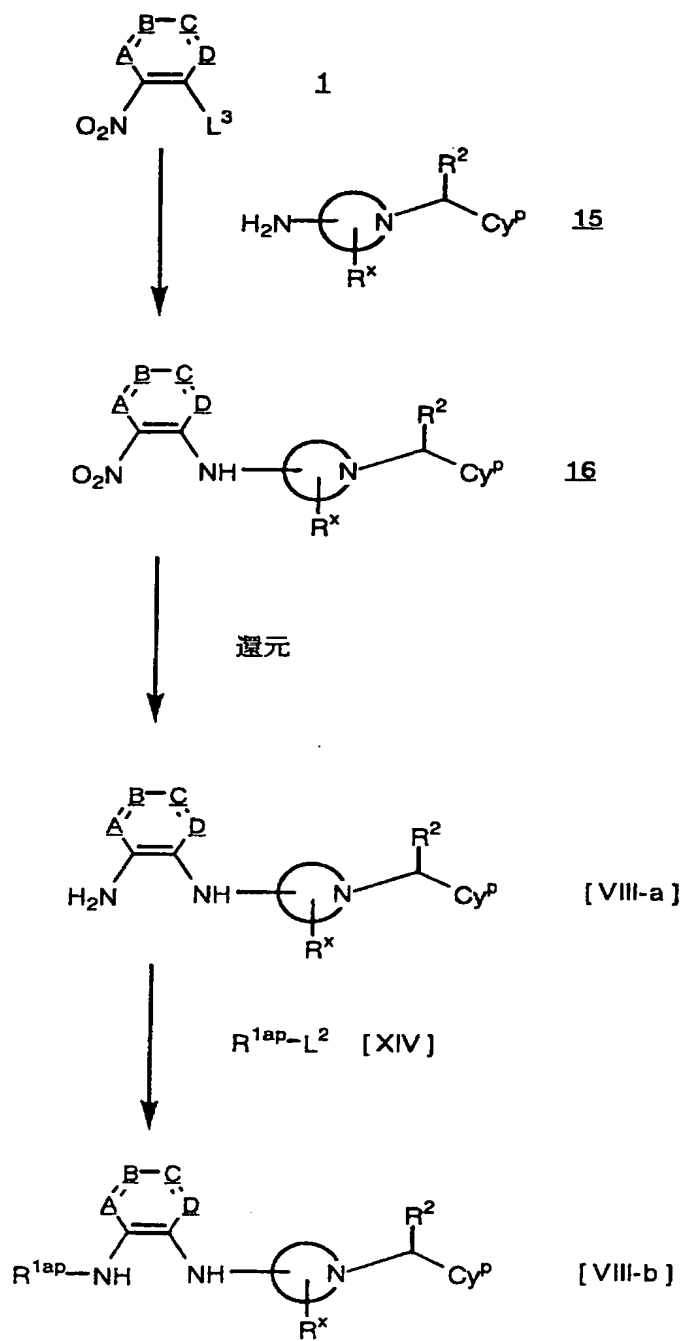
当該塩基の使用量は、化合物1 1の1モルに対して、1～10モル、好ましくは2～3モルである。

反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは室温ないし反応に用いる溶媒の沸点である。

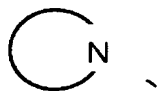
- 15 反応時間は、通常、15分間～2日間、好ましくは30分間～8時間である。

一般式1 2又は1 4で表される化合物は、当該化合物の保護基R<sup>pa</sup>を脱保護することにより、一般式[I I]で表される化合物へ導くことができる。

当該保護基の除去は前記文献P記載の方法に従って行うことができる。

製造法 C

[式中、A、B、C、D、 $Cy^p$ 、 $L^2$ 、 $L^3$ 、



5  $R^{1ap}$ 、 $R^2$ 及び $R^x$ は前記の意味を有する]

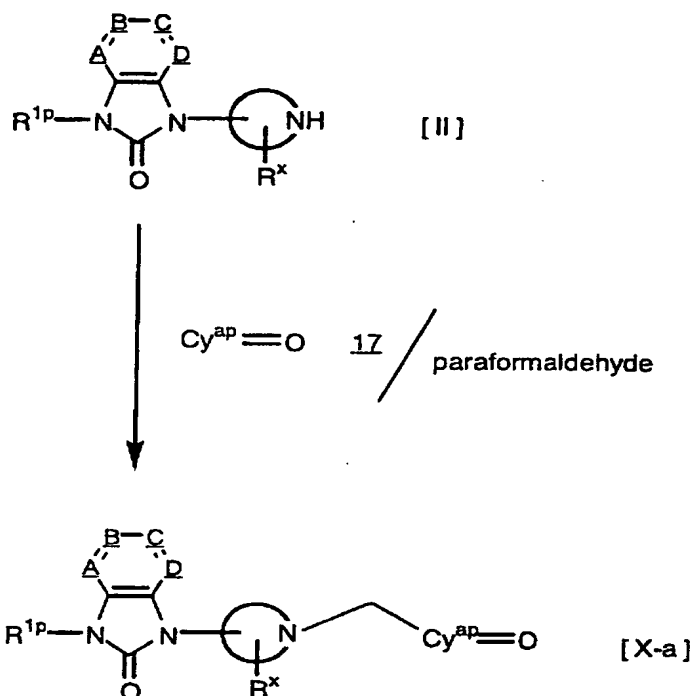
本製造法は一般式 [V I I I - a] 又は [V I I I - b] で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式 1 で表される化合物に一般式 1 5 で表される化合物を作用させ一般式 1 6 で表される化合物とし、次いで該化合物 1 6 のニトロ基を還元することにより一般式 [V I I I - a] で表される化合物を製造することができ、更に該化合物 [V I I I - a] に一般式 [X I V] で表される化合物を作用させることにより一般式 [V I I I - b] で表される化合物を製造することができる。

化合物 1 から化合物 1 6 を製造する工程は、前記製造法 1 で一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [I I I] で表される化合物とを反応させる工程と同様に  
10 行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

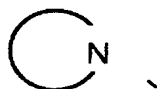
化合物 1 6 から化合物 [V I I I - a] を製造する工程は、前記製造法 A で化合物 3 から化合物 6 を製造する工程と同様に  
15 行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

化合物 [V I I I - a] から化合物 [V I I I - b] を製造する工程は、前記製造法 1 で一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [I I I] で表される化合物とを反応させる工程と同様に  
20 行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

なお、一般式 1 5 で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法若しくは参考例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

製造法D

[式中、A、B、C、D、 $\text{Cy}^{\text{ap}}$ 、



- 5  $\text{R}^{1\text{p}}$ 及び $\text{R}^{\text{x}}$ は前記の意味を有する]

本製造法は一般式 [X-a] で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式 [I I] で表される化合物にパラホルムアルデヒド及び一般式 17 で表される化合物を作用させることにより一般式 [X-a] で表される化合物を製造することができる。

- 10 本工程は、有機合成化学の分野においてよく知られた、いわゆるマンニッヒ (Mannich) 反応を応用することができ、したがって反応条件等も一般的なマンニッヒ反応の条件を適用することができる。

- 例えば、水、メタノール、エタノール、ジオキサン等の溶媒中、酢酸、塩酸等を添加し酸性下、化合物 [I I] にパラホルムアルデヒド及び一般式 17 で表されるケトンを作用させることにより一般式 [X-a] で表される化合物を製造することができる。
- 15

パラホルムアルデヒドの使用量は、化合物 [ I I ] の 1 モルに対して、 1 ～ 10 モル、好ましくは 1 ～ 3 モルであり、一般式 1 7 で表されるケトンは、化合物 [ I I ] の 1 モルに対して、 1 ～ 10 モル、好ましくは 1 ～ 3 モルが用いられる。

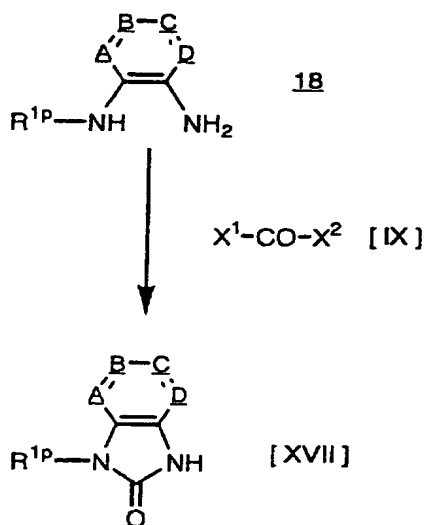
反応温度は、通常、室温ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは 5 0 ℃ ないし反応に用いる溶媒の沸点である。

反応時間は、通常、 1 0 分間～ 2 4 時間、好ましくは 3 0 分間～ 8 時間である。

なお、一般式 1 7 で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法若しくは参考例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

10

### 製造法 E



[式中、A、B、C、D、 $\text{R}^{1\text{P}}$ 、 $\text{X}^1$ 及び $\text{X}^2$ は前記の意味を有する]

本製造法は一般式 [X V I I] で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式 1 8 で表される化合物に一般式 [ I X ] で表される化合物を作用させることにより一般式 [X V I I] で表される化合物を製造することができる。

本工程は、前記製造法 3 で一般式 [V I I I] で表される化合物と一般式 [ I X ] で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

20    なお、一般式 1 8 で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法若しくは

参考例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

本発明の化合物の医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例により証明される。

5 薬理試験例 1 (ノシセプチン受容体結合阻害実験)

ヒトノシセプチン受容体遺伝子をコードする cDNA を発現ベクター pCR3 (Invitrogen) に組み込み、pCR3/ORL1 を作製した。次に pCR3/ORL1 をトランスフェクタム (Nippongene) を用いて CHO 細胞に導入し、1mg/ml G418 に耐性の安定発現株 (CHO/ORL1 細胞) を得た。この安定発現株より膜画分を調製し、受容体結合実験を行なった。

膜画分 11  $\mu$ g、50 pM [ $^{125}$ I] Tyr<sup>14</sup>-Nociceptin (Amersham)、1mg SPA (Amersham) 及び被験化合物を NC buffer (50mM Hepes、10mM 塩化ナトリウム、1mM 塩化マグネシウム、2.5mM 塩化カルシウム、0.1% BSA、0.025% バシトラシン、pH 7.4) に懸濁し、37℃ で 60 分間インキュベーションした後、放射活性を測定した。ノシセプチン受容体に対する結合活性は、様々な濃度の本発明化合物による [ $^{125}$ I] Tyr<sup>14</sup>-Nociceptin 結合の 50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub> 値) で表した。その結果を表 1 に示す。

表 1 ノシセプチン受容体結合阻害作用

化合物	IC <sub>50</sub> 値 (nM)
実施例 1	9.5
実施例 8	5.2

20 薬理試験例 2 (ノシセプチン誘導 G 蛋白質活性化に対する拮抗作用)

ノシセプチン受容体 ORL1 を安定発現した CHO 細胞を用いて、ノシセプチン誘導 G 蛋白質活性化に対する被験化合物の作用を検討した。CHO/ORL1 細胞より調製した膜画分、50 nM ノシセプチン、200 pM GTP $\gamma$  [ $^{35}$ S] (NEN)、1.5mg SPA (Amersham) 及び被験化合物を GDP buffer (20mM Hepes、100mM 塩化ナトリウム、10mM 塩化

- マグネシウム、1mM EDTA、5  $\mu$ M GDP、pH 7.4) 中で混合し、25℃で150分間インキュベートした後、放射活性を測定した。ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用は、様々な濃度の本発明化合物によるGTP  $\gamma$  [ $^{35}$ S] 結合の50%阻害濃度 ( $IC_{50}$  値) で表した。その結果を表2に示す。このことから本発明化合物はノシセプチンによるG蛋白質活性化に対して拮抗作用を有することが示された。

表2 ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用

化合物	$IC_{50}$ 値 (nM)
実施例 1	21
実施例 8	1.4

- 以上の結果より、本発明の化合物はノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を特異的に阻害するので、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞蹈病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。
- 一般式 [I] で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞蹈病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として供することができる。本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム



ム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビ  
トール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、  
ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグ  
ネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴ  
ム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又  
5 ム、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カ  
プセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エ  
リキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野にお  
10 ける通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあっては、用  
時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に  
注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させても  
よく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤の1.0～100重量%、好ましく  
15 は1.0～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、  
治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

本発明の化合物を鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モ  
ルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳  
機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ  
20 薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として使用する場合、その投  
与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療  
効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、  
0.01～20mg/kgを1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.  
002～10mg/kgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。また、症状  
25 によっては予防的に投与することも可能である。

## 発明を実施するための最良の形態

実施例及び参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら  
によって何ら限定されるものではない。

## 実施例 1

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(4-ピペリジルアミノカルボニル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩の製造

- 5 (1) 1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-カルボキシ-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダ  
10 ゾール-2-オン7. 2gを光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK ADカラム; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=200/100)にて光学分割し、先行画分より、便宜上(3S\*, 4S\*)体と称する化合物を3.1g得た。得られた(3S\*, 4S\*)体3.1gをテトラヒドロフラン30ml及びメタノール30mlの混合溶媒に溶解し、2N水酸化ナト  
15 リウム水溶液14mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N塩酸で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)にて分離精製し表題化合物2.5gを得た。

- (2) 1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(1-tert-  
20 t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルアミノカルボニル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-カルボキシ-4-  
ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-  
25 オン600mg及び4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン580mgのクロロホルム45ml溶液に、氷冷下、トリエチルアミン1.2ml、次いで2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリルクロリド493mgのクロロホルム5ml溶液を加えた後、室温に戻して14時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留

去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）にて分離精製し表題化合物613mgを得た。

- (3) 1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(4-ピペリジルアミノカルボニル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩の製造

- 1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルアミノカルボニル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン613mgを10%塩化水素-メタノール15mlに溶解し室温で2時間攪拌後、溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルム-イソプロピルエーテルにて再結晶し、表題化合物409mgを白色固体として得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.22-1.38 (3H, m), 1.40-1.96 (22H, m), 2.70-2.87 (1H, m), 2.89-3.20 (5H, m), 3.22-3.40 (1H, m), 3.48-4.03 (5H, m), 7.05-7.27 (4H, m), 8.10-8.35 (1H, br)

FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 496

## 実施例2

- 1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(4-ピリジルアミノカルボニル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

4-アミノピリジンを用い、実施例1(2)と同様の方法で表題化合物を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15-1.31 (5H, m), 1.36-1.76 (12H, m), 1.80-1.92 (3H, m), 2.13-2.25 (3H, m), 2.27-2.92 (2H, m), 3.05 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.83-3.98 (2H, m), 4.26-4.44 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.06-7.20 (3H, m), 7.40 (2H, m), 8.40 (2H, m), 8.82 (1H, s)

FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 490

## 実施例3

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(3-ピリジルアミノカルボニル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

3-アミノピリジンを用い、実施例1(2)と同様の方法で表題化合物を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23-1.30 (2H, m), 1.26 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.39-1.78 (12H, m), 1.82-1.95 (3H, m), 2.15-2.28 (3H, m), 2.30-2.44 (2H, m), 3.01 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.93 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.30-4.44 (1H, m), 6.98 (1H, m),  
10 7.05-7.20 (4H, m), 8.00 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, dd,  $J=1.2, 4.8\text{ Hz}$ ), 8.47 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.68 (1H, s)

FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 490

実施例4

- 15 1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(2-ピリジルアミノカルボニル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

2-アミノピリジンを用い、実施例1(2)と同様の方法で表題化合物を得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15-1.40 (5H, m), 1.41-1.92 (14H, m), 2.10-2.28 (3H, m), 2.34-2.50 (2H, m), 3.01 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.78-4.03 (3H, m), 4.29-4.41 (1H, br), 6.90-7.17 (5H, m), 7.55 (1H, m), 7.98 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, m), 8.56 (1H, m)

- 25 FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 490

実施例5

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(1-メチル-4-ピペリジルアミノカルボニル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩の製造

実施例1で得られた1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(4-ピペリジルアミノカルボニル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩15mgのメタノール2ml溶液に、35%ホルマリン水溶液9 $\mu$ l、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム23mgを加え、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=5/1)にて分離精製し、10%塩化水素-メタノールに溶解後、濃縮し表題化合物9mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19-1.98 (25H, m), 2.05-2.21 (2H, m), 2.64-3.69 (11H, m), 3.71-4.03 (4H, m), 7.08-7.23 (4H, m)

FAB-MS (M+H) $^+$ : 510

#### 実施例6

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジル)アミノカルボニル]-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジンを用い、実施例1(2)と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17-2.40 (35H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.82 (2H, m), 2.90-3.06 (2H, m), 3.77-4.00 (2H, m), 4.08-4.27 (1H, m), 4.38 (1H, br), 6.90-7.23 (4H, m)

FAB-MS (M+H) $^+$ : 524

#### 実施例7

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(4-ピペリジルメチル)アミノカルボニル]-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩の製造

4-アミノエチル-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジンを用い、実施例1(2)、(3)と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.18–1.90 (25H, m), 2.03–2.20 (2H, m), 2.36–2.68 (3H, m), 2.88–3.40 (7H, m), 3.63–3.82 (2H, m), 3.83–4.07 (2H, m), 7.10–7.38 (4H, m), 8.20–8.40 (1H, br)

5 FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 510

#### 実施例 8

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(3S)-3-ピロリジニルアミノカルボニル]-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩の製造

10 (S)-3-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジンを用い、実施例 1 (2)、(3) と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.20–1.92 (19H, m), 1.96–2.06 (4H, m), 2.08–2.21 (2H, m), 2.95–3.21 (4H, m), 3.23–3.40 (1H, m), 3.72–3.83 (1H, m), 3.85–4.01 (3H, m), 4.03–4.15 (2H, m), 4.18–4.33 (1H, m), 7.01–7.22 (4H, m), 7.57–7.75 (1H, m)

FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 482

#### 実施例 9

20 1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(3R)-3-ピロリジニルアミノカルボニル]-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩の製造

(R)-3-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジンを用い、実施例 1 (2)、(3) と同様の方法で表題化合物を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.08–1.86 (19H, m), 1.94–2.22 (6H, m), 2.54–2.68 (1H, m), 2.96–3.20 (4H, m), 3.21–3.42 (1H, m), 3.71–4.02 (4H, m), 4.03–4.15 (1H, m), 4.18–4.35 (1H, m), 7.10–7.22 (4H, m), 7.59–7.77 (1H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 482

#### 実施例 10

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(3RS)-3-  
 5 ピペリジルアミノカルボニル]-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒ  
 ドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩の製造

(RS)-3-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン  
 を用い、実施例 1 (2)、(3)と同様の方法で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.20-1.97 (25H, m), 1.98-  
 2.26 (2H, m), 2.70-2.86 (1H, m), 2.92-3.40  
 10 (6H, m), 3.58-4.00 (5H, m), 7.10-7.25 (4H,  
 m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 496

#### 実施例 11

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(モルホリノカルボ  
 15 ニル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミ  
 ダゾール-2-オンの製造

モルホリンを用い、実施例 1 (2)と同様の方法で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15-1.28 (2H, m), 1.31 (3  
 H, t, J=7.2 Hz), 1.36-1.86 (14H, m), 2.05-2.  
 20 38 (4H, m), 2.52-2.70 (1H, m), 2.90-3.26 (5  
 H, m), 3.37-3.68 (5H, m), 3.89 (2H, q, J=7.2  
 Hz), 4.19 (1H, br), 4.39 (1H, br), 6.94-7.1  
 7 (4H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 483

#### 25 実施例 12

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(1-ピペラジニル  
 カルボニル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベン  
ズイミダゾール-2-オンの製造

ピペラジンをを用い、実施例 1 (2)と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 17–1. 36 (5H, m), 1. 36–1. 80 (11H, m), 1. 98–2. 41 (8H, m), 2. 42–2. 83 (4H, m), 2. 91–3. 03 (2H, m), 3. 14–3. 25 (1H, m), 3. 35–3. 62 (3H, m), 3. 89 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ),  
5 4. 20 (1H, br), 4. 40 (1H, br), 6. 92–7. 19 (4H, m)

FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 482

### 実施例 13

10 1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(ピペリジノカルボニル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

ピペリジンを用い、実施例 1 (2) と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 13–1. 33 (5H, m), 1. 36–1. 62 (13H, m), 1. 62–1. 83 (7H, m), 2. 10–2. 31 (4H, m), 2. 54–2. 74 (1H, m), 2. 92–3. 02 (2H, m), 3. 12–3. 23 (1H, m), 3. 31–3. 57 (3H, m), 3. 79–3. 98 (2H, m), 4. 21 (1H, br), 4. 43 (1H, br),  
15 6. 92–7. 21 (4H, m)

FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 481

### 20 実施例 14

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(1-ピロリジニルカルボニル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

ピロリジンを用い、実施例 1 (2) と同様の方法で表題化合物を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 26 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1. 38–1. 90 (20H, m), 2. 05–2. 22 (2H, m), 2. 83–3. 40 (7H, m), 3. 49–3. 62 (1H, m), 3. 75–3. 87 (2H, m), 3. 93 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4. 33–4. 50 (1H, br), 7. 10–7. 22 (4H, m)



FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 467

実施例 15

1-[(3S\*, 4S\*)-3-[(3RS)-3-アセトアミド-1-ピロリジ  
ニルカルボニル]-1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル]-3-エチル-  
5 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(RS)-3-アセトアミドピロリジンを用い、実施例 1 (2) と同様の方法  
で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.14-1.35 (5H, m), 1.39-  
1.80 (13H, m), 1.81-2.47 (11H, m), 2.92-3.  
10 58 (5H, m), 3.67-3.95 (3H, m), 3.96-4.07 (1  
/2H, m), 4.14-4.25 (1/2H, m), 4.29-4.50 (2  
H, m), 5.67-5.80 (1/2H, m), 6.73-6.85 (1/2  
H, m), 6.90-7.20 (4H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 524

15 実施例 16

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(3RS)-3-  
ジメチルアミノ-1-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジル]-3-エチ  
ル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(RS)-3-ジメチルアミノピロリジンを用い、実施例 1 (2) と同様の方  
法で表題化合物を得た。  
20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15-1.35 (6H, m), 1.38-  
2.37 (26H, m), 2.40-2.77 (2H, m), 2.79-3.2  
4 (3H, m), 3.33-3.70 (2H, m), 3.80-4.12 (3H,  
m), 4.29-4.48 (1H, br), 6.90-7.21 (4H, m)

25 FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 510

実施例 17

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(ピペリジノアミノ  
カルボニル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベン  
ズイミダゾール-2-オンの製造

1-アミノピペリジンを用い、実施例1(2)と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15–1.38 (5H, m), 1.38–1.85 (22H, m), 2.09–2.46 (6H, m), 2.93–3.10 (2H, m), 3.47–3.62 (1H, m), 3.79–4.00 (2H, m), 4.24 (1H, m), 4.54 (1H, br), 6.77 (1H, s), 6.90–7.17 (4H, m)

FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 496

#### 実施例18

10 1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(2, 2, 6, 6-テトラメチル-4-ピペリジルアミノカルボニル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

4-アミノ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンを用い、実施例1(2)と同様の方法で表題化合物を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05–1.41 (17H, m), 1.41–1.83 (19H, m), 2.09–2.60 (5H, m), 2.94–3.12 (2H, m), 3.44–3.57 (1H, m), 3.89–4.07 (3H, m), 4.21 (1H, m), 5.90 (1H, m), 6.97–7.17 (4H, m)

20 FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 552

#### 実施例19

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(4-ピペリジノピペリジノカルボニル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

25 4-ピペリジノピペリジンを用い、実施例1(2)と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15–1.37 (5H, m), 1.37–1.63 (16H, m), 1.63–1.95 (11H, m), 2.10–2.50 (8H, m), 2.74–3.03 (3H, m), 3.81–3.94 (2

H, m), 4.02–4.54 (4H, m), 6.88–7.21 (4H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 564

#### 実施例 20

1 – [(3S\*, 4S\*) – 1-シクロオクチルメチル – 3 – [4 – (1-ピロリ  
5 ジニル) ピペリジノカルボニル] – 4 – ピペリジル] – 3 – エチル – 1, 3 – ジ  
ヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

4 – (1-ピロリジニル) ピペリジンを用い、実施例 1 (2) と同様の方法で  
表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.13–1.96 (26H, m), 2.07–  
10 2.30 (6H, m), 2.39–2.70 (6H, m), 2.89–3.07  
(3H, m), 3.81–3.93 (2H, m), 4.00–4.16 (1H,  
m), 4.20–4.51 (3H, m), 6.90–7.20 (4H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 550

#### 実施例 21

15 1 – [(3S\*, 4S\*) – 1-シクロオクチルメチル – 3 – (1-ピロリジニル  
アミノカルボニル) – 4 – ピペリジル] – 3 – エチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H –  
ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

1 – アミノピロリジンを用い、実施例 1 (2) と同様の方法で表題化合物を得  
た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.14–1.38 (6H, m), 1.39–  
1.93 (19H, m), 2.08–2.30 (3H, m), 2.33–2.6  
4 (4H, m), 2.92–3.13 (2H, m), 3.46–3.60 (1H,  
m), 3.80–4.02 (2H, m), 4.17–4.34 (1H, m), 6.  
73–6.85 (1H, m), 6.90–7.17 (4H, m)

25 FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 482

#### 実施例 22

1 – [(3S\*, 4S\*) – 1-シクロオクチルメチル – 3 – [(2S) – 2-メ  
トキシカルボニル – 1-ピロリジニルカルボニル] – 4 – ピペリジル] – 3 – エ  
チル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

Ｌ－プロリンメチルエステルを用い、実施例１（２）と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12–1.36 (3H, m), 1.27 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.37–2.04 (18H, m), 2.06–2.30 (4H, m), 2.44–2.61 (1H, m), 2.95–3.04 (1H, m), 3.08–3.17 (1H, m), 3.59–3.80 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.87 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.06–4.46 (3H, m), 6.90–7.22 (4H, m)

FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 525

### 10 実施例 2 3

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(2S)-2-メトキシメチル-1-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(S)-2-メトキシメチルピロリジンを用い、実施例１（２）と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15–1.36 (6H, m), 1.38–2.00 (18H, m), 2.08–2.30 (4H, m), 2.49–2.67 (1H, m), 2.93–3.04 (2H, m), 3.27–3.50 (5H, m), 3.52–3.66 (1H, m), 3.80–4.16 (4H, m), 4.30–4.47 (1H, m), 6.90–7.24 (4H, m)

FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 511

### 実施例 2 4

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(3RS)-3-トリフルオロアセトアミド-1-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(RS)-3-トリフルオロアセトアミドピロリジン塩酸塩を用い、実施例１（２）と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15–1.37 (6H, m), 1.39–1.90 (12H, m), 1.92–2.35 (8H, m), 2.92–3.1

0 (2H, m), 3.32-3.65 (3H, m), 3.76-4.60 (6H, m), 6.90-7.18 (4H, m), 8.02 (1H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 578

#### 実施例 25

- 5 1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(2R)-2-メトキシメチル-1-ピロリジニルアミノカルボニル]-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(R)-1-アミノ-2-メトキシメチルピロリジンを用い、実施例 1 (2) と同様の方法で表題化合物を得た。

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08-2.10 (25H, m), 2.12-2.56 (6H, m), 2.63-2.80 (1H, m), 2.92-3.25 (6H, m), 3.47-3.70 (1H, m), 3.82-4.00 (2H, m), 4.18-4.40 (1H, br), 6.87-7.20 (4H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 526

#### 15 実施例 26

- 1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(2S)-2-メトキシメチル-1-ピロリジニルアミノカルボニル]-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

- 20 (S)-1-アミノ-2-メトキシメチルピロリジンを用い、実施例 1 (2) と同様の方法で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10-2.02 (25H, m), 2.03-2.70 (6H, m), 2.72-3.13 (6H, m), 3.25-3.40 (1H, m), 3.50-3.72 (1H, m), 3.82-4.01 (2H, m), 4.15-4.34 (1H, m), 6.90-7.20 (4H, m)

- 25 FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 526

#### 実施例 27

- 1-[(3S\*, 4S\*)-3-(4-カルバモイルピペリジノカルボニル)-1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

4-カルバモイルピペリジンを用い、実施例1(2)と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15–1.37 (5H, m), 1.37–1.88 (18H, m), 2.10–2.77 (7H, m), 2.88–3.05 (3H, m), 3.82–3.95 (2H, m), 4.04–4.48 (4H, m), 5.25 (1H, br), 5.44 (1H, br), 6.91–7.21 (4H, m)

FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 524

#### 実施例28

10 1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(2R)-2-メトキシメチル-1-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(R)-2-メトキシメチルピロリジンを用い、実施例1(2)と同様の方法で表題化合物を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15–1.36 (6H, m), 1.38–1.86 (18H, m), 1.91–2.46 (6H, m), 2.57–2.90 (3H, m), 2.93–3.11 (2H, m), 3.12–3.29 (1H, m), 3.31–3.45 (1H, m), 3.52–4.07 (4H, m), 4.20–4.45 (1H, m), 6.88–7.20 (4H, m)

20 FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 511

#### 実施例29

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(2-チアゾリルアミノカルボニル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

25 2-アミノチアゾールを用い、実施例1(2)と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10–1.92 (20H, m), 2.10–2.21 (3H, m), 2.35 (1H, m), 2.52 (1H, m), 3.04 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.87 (2H, m), 4.16 (1

H, br), 4.48 (1H, br), 6.86–6.96 (2H, m), 6.98–7.10 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.69 (1H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 496

### 実施例 30

- 5 1-[(3S\*, 4S\*)-3-[(3RS)-3-(N-アセチル-N-メチルアミノ)-1-ピロリジニルカルボニル]-1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

- 10 (RS)-3-(N-アセチル-N-メチルアミノ)ピロリジンを用い、実施例 1 (2) と同様の方法で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15–1.37 (5H, m), 1.38–2.91 (28H, m), 2.93–3.70 (6H, m), 3.75–4.17 (3H, m), 4.26–4.55 (1H, br), 6.90–7.22 (4H, m)

- 15 FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 538

### 実施例 31

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(3RS)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

- 20 (RS)-3-ピロリジノールを用い、実施例 1 (2) と同様の方法で表題化合物を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15–1.33 (7H, m), 1.37–2.00 (13H, m), 2.07–2.46 (6H, m), 2.47–2.66 (1H, m), 2.95–3.08 (2H, m), 3.14–4.20 (7H, m), 4.23–4.96 (2H, m), 6.90–7.22 (4H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 483

### 実施例 32

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(2R)-2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジル]-3-エチ

ル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(R)-2-ピロリジンメタノールを用い、実施例1(2)と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18-1.35 (7H, m), 1.39-2.00 (18H, m), 2.15-2.37 (4H, m), 2.55-2.73 (1H, m), 2.98-3.07 (2H, m), 3.27-3.38 (1H, m), 3.42-3.60 (2H, m), 3.78-4.03 (4H, m), 4.32-4.45 (1H, br), 6.93-7.20 (4H, m)

FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 497

## 10 実施例33

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(2S)-2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニルカルボニル]-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

15 (S)-2-ピロリジンメタノールを用い、実施例1(2)と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15-1.37 (7H, m), 1.39-2.00 (18H, m), 2.11-2.39 (4H, m), 2.52-2.70 (1H, m), 2.96-3.08 (2H, m), 3.37-3.58 (3H, m), 3.74-4.20 (4H, m), 4.32-4.46 (1H, br), 6.93-7.20 (4H, m)

FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 497

## 実施例34

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(3RS)-3-ヒドロキシピペリジノカルボニル]-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

25 (RS)-3-ピペリジノールを用い、実施例1(2)と同様の方法、続いて光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK ADカラム; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=400/100)にてジアステレオマーを分割し、先行画分より、便宜上、表題化合物の(3R\*)体と称する



化合物を、後画分より、便宜上、表題化合物の(3 S\*)体と称する化合物を得た。

(3 R\*) 体

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.14-1.40 (10H, m), 1.40-1.90 (17H, m), 2.08-2.38 (3H, m), 2.47-2.70 (1H, m), 3.07-3.37 (2H, m), 3.51-3.75 (2H, m), 3.75-3.93 (2H, m), 4.12-4.53 (3H, m), 6.91-7.28 (4H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 497

10 (3 S\*) 体

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10-1.38 (10H, m), 1.38-1.89 (17H, m), 1.96-2.38 (3H, m), 2.51-2.71 (1H, m), 2.83-3.01 (1H, m), 3.17-3.39 (1H, m), 3.49-3.98 (4H, m), 4.12-4.66 (3H, m), 6.90-7.21 (4H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 497

実施例 35

1-[(3 S\*, 4 S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(4-ヒドロキシピペリジノカルボニル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2  
20 H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

4-ピペリジノールを用い、実施例 1 (2) と同様の方法で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.17-1.35 (5H, m), 1.35-1.85 (20H, m), 2.12-2.33 (3H, m), 2.53-2.82 (2H, m), 2.89-3.32 (3H, m), 3.68-3.97 (4H, m), 3.97-4.48 (3H, m), 6.90-7.21 (4H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 497

実施例 36

1-[(3 S\*, 4 S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(2 R S)-2-ヒドロキシメチルピペリジノカルボニル]-4-ピペリジル]-3-エチル-1,

3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(RS)-2-ピペリジンメタノールを用い、実施例1(2)と同様の方法、  
続いて分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>, Art  
t 5744 (メルク社製); クロロホルム/メタノール=20/1)にて分離精  
5 製し、低極性画分より、便宜上、表題化合物の(2R\*)体と称する化合物を、  
高極性画分より、便宜上、表題化合物の(2S\*)体と称する化合物を得た。

(2R\*)体

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.14-1.38 (7H, m), 1.38-  
1.90 (20H, m), 2.10-2.52 (4H, m), 2.90-3.1  
10 2 (2H, m), 3.47-3.54 (1H, m), 3.58-3.76 (2H,  
m), 3.78-3.95 (2H, m), 4.21-4.59 (4H, m), 6.  
90-7.29 (4H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 511

(2S\*)体

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.11-1.35 (6H, m), 1.35-  
1.81 (16H, m), 1.86-2.50 (8H, m), 2.93-3.1  
0 (2H, m), 3.27-3.50 (2H, m), 3.68-3.97 (4H,  
m), 4.14-4.46 (3H, m), 4.58-4.69 (1H, m), 6.  
90-7.17 (4H, m)

20 FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 511

実施例37

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(3RS)-3-  
ヒドロキシメチルピペリジノカルボニル]-4-ピペリジル]-3-エチル-1,  
3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

25 (RS)-3-ピペリジンメタノールを用い、実施例1(2)と同様の方法、  
続いて光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK ADカラム; 0.1%  
ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=400/100)にてジ  
アステレオマーを分割し、先行画分より、便宜上、表題化合物の(3R\*)体と  
称する化合物を、後画分より、便宜上、表題化合物の(3S\*)体と称する化合

物を得た。

(3R\*) 体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.11–1.38 (8H, m), 1.38–1.80 (16H, m), 1.81–1.94 (1H, m), 2.00–2.26 (4H, m), 2.41–2.62 (1H, m), 2.89–3.06 (2H, m), 3.13–3.43 (3H, m), 3.53–3.72 (1H, m), 3.79–4.02 (2H, m), 4.04–4.77 (4H, m), 6.90–7.33 (4H, m)

FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 511

10 (3S\*) 体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16–1.38 (7H, m), 1.38–1.82 (18H, m), 2.10–2.44 (4H, m), 2.46–2.76 (2H, m), 2.82–3.09 (3H, m), 3.16–3.60 (2H, m), 3.68–3.99 (3H, m), 4.12–4.55 (3H, m), 6.93–7.25 (4H, m)

FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 511

実施例 38

3-(2-アミノエチル)-1-[ (3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(4-ピペリジルアミノカルボニル)-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) 3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-1-[ (3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-ヒドロキシメチル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

3-(2-アミノエチル)-1-[ (3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-ヒドロキシメチル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩 195mg をクロロホルム 3ml に懸濁し、トリエチルアミン 0.2ml 及びベンジルオキシカルボニルクロリド 80 $\mu$ l を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物の粗生成物

308mgを得た。

(2) 3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-ホルミル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

- 5 三酸化硫黄・ピリジン錯体318mgのジメチルスルホキシド4ml溶液に、  
トリエチルアミン0.5ml及び上記3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミ  
ノエチル)-1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-ヒドロ  
キシメチル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-  
2-オン粗生成物148mgを加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチ  
10 ルで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、  
溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/  
メタノール=200/1~10/1)にて分離精製し表題化合物142mgを得  
た。

- (3) 3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-1-[(3S\*,  
15 4S\*)-3-カルボキシー-1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル]-1,  
3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

- 3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-1-[(3S\*, 4S\*)-  
1-シクロオクチルメチル-3-ホルミル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒド  
ロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン142mgの25%含水tert-ブ  
20 タノール2ml溶液に、リン酸二水素カリウム47mg、2-メチル-2-ブテ  
ン80 $\mu$ l及び過塩素酸ナトリウム30mgを加え、室温で1時間攪拌した。反  
応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、  
無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルム-ヘ  
キサンにて再結晶し表題化合物86mgを得た。

- 25 (4) 3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-1-[(3S\*,  
4S\*)-3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルアミノカ  
ルボニル)-1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-  
2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-1-[(3S\*, 4S\*)-

3-カルボキシ-1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例1(2)と同様の方法で表題化合物を得た。

(5) 3-(2-アミノエチル)-1-[(3S\*, 4S\*)-3-(1-tert-  
5 t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルアミノカルボニル)-1-シクロオク  
チルメチル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-  
2-オンの製造

3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-1-[(3S\*, 4S\*)-  
3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルアミノカルボニル)-  
10 1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベン  
ズイミダゾール-2-オン42mgのメタノール1.5ml溶液に、20%水酸  
化パラジウム-炭素10mgを加え、水素雰囲気下、1日間反応させた。反応液  
をセライト濾過し、濾液を濃縮し表題化合物34mgを得た。

(6) 3-(2-アミノエチル)-1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオク  
15 ルメチル-3-(4-ピペリジルアミノカルボニル)-4-ピペリジル]-1,  
3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン三塩酸塩の製造

3-(2-アミノエチル)-1-[(3S\*, 4S\*)-3-(1-tert-  
ブトキシカルボニル-4-ピペリジルアミノカルボニル)-1-シクロオクチル  
メチル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-  
20 オンを用い、実施例1(3)と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.92-1.90 (19H, m), 2.10-  
2.23 (2H, m), 2.70-3.40 (9H, m), 3.52-3.84  
(4H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 4.67-4.85 (2H,  
m), 7.10-7.30 (4H, m)

25 FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 511

### 実施例39

3-(2-カルバモイルアミノエチル)-1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロ  
オクチルメチル-3-(4-ピペリジルアミノカルボニル)-4-ピペリジル]-  
1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩の製造

3-(2-アミノエチル)-1-[(3S\*, 4S\*)-3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルアミノカルボニル)-1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン6mgのテトラヒドロフラン1ml溶液に、カルボニルジイミダゾール5mg  
 5 gを加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液に28%アンモニア水0.15mlを加え、室温で5時間攪拌後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製); クロロホルム/メタノール=10/1)にて分離精製し、続いて実施例1(3)と同様の方法で表題化合物を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 0.82-2.08 (21H, m), 2.55-3.40 (8H, m), 3.41-3.67 (3H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 3.90-4.07 (2H, m), 4.65-4.90 (2H, m), 7.10-7.27 (4H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 554

#### 15 実施例40

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(4-ピペリジルアミノカルボニル)-4-ピペリジル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン三塩酸塩の製造

3-(2-アミノエチル)-1-[(3S\*, 4S\*)-3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルアミノカルボニル)-1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例5、続いて実施例1(2)と同様の方法で表題化合物を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.05-1.87 (19H, m), 2.10-2.23 (2H, m), 3.04 (6H, s), 2.70-3.40 (7H, m), 3.57-3.67 (4H, m), 3.74-3.84 (2H, m), 4.20-4.45 (2H, m), 4.65-4.95 (2H, m), 7.13-7.33 (4H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 539

#### 実施例41

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-(4-ピペリジルアミノカルボニル)-4-ピペリジル]-3-(2-スルファモイルアミノエチル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩の製造

3-(2-アミノエチル)-1-[(3S\*, 4S\*)-3-(1-tert-  
 5 ブトキシカルボニル-4-ピペリジルアミノカルボニル)-1-シクロオクチル  
 メチル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-  
 オン6. 3mgの塩化メチレン1ml溶液にトリエチルアミン15 $\mu$ l、tert-  
 ブタノール40 $\mu$ l及びクロロスルホニルイソシアナート17 $\mu$ lの塩化メ  
 チレン0.35ml溶液30 $\mu$ lを加え、室温下、10分間攪拌した。反応液を  
 10 濃縮し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™  
 60F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製); クロロホルム/メタノール=12  
 /1)にて分離精製し、続いて実施例1(3)と同様の方法で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 0.83-1.90 (19H, m), 2.02-  
 2.19 (2H, m), 2.68-3.47 (10H, m), 3.53-3.8  
 15 2 (3H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 4.68-4.80 (2H,  
 m), 7.10-7.30 (4H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 590

#### 実施例42

1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(3R)-1-トリ  
 20 リフルオロアセチル-3-ピロリジニルアミノカルボニル]-4-ピペリジル]-  
 3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(3R)-3-アミノ-1-トリフルオロアセチルピロリジンを用い、実施例  
 1(2)と同様の方法で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.15-2.53 (26H, m), 2.85-  
 25 3.20 (2H, m), 3.44-3.78 (5H, m), 3.82-4.03  
 (2H, m), 4.16-4.38 (2H, m), 6.66-6.85 (1H,  
 m), 6.92-7.20 (4H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 578

#### 実施例43

1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - (4 - ピペリジル  
アミノカルボニル) - 4 - ピペリジル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1,  
3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

(1) 3 - (2 - tert - ブチルジフェニルシリルオキシエチル) - 1 - [(3  
5 RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ピ  
ペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボ  
ニル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 -  
オン 2. 0 g のジメチルホルムアミド 30 ml 溶液に 60% 水素化ナトリウム 2  
10 15 mg を加え、室温で 40 分間攪拌した後 2 - tert - ブチルジフェニルシ  
リルオキシエチルブロミド 2. 64 g を加え、60℃で 2 時間攪拌した。反応液  
を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、  
溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸  
エチル = 50 / 1）にて分離精製し表題化合物 2. 65 g を得た。

15 (2) 3 - (2 - tert - ブチルジフェニルシリルオキシエチル) - 1 - [(3  
RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - ピ  
ペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

3 - (2 - tert - ブチルジフェニルシリルオキシエチル) - 1 - [(3RS,  
S, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ピ  
20 ペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン 2. 47 g  
のテトラヒドロフラン 200 ml 溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム  
200 mg を加え、室温で 0. 5 時間攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム  
水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水  
で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲ  
25 ルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル = 5 / 1 ~ クロロホルム／メタ  
ノール = 20 / 1）にて分離精製し表題化合物 1. 47 g を得た。

(3) 1 - [(3S\*, 4S\*) - 3 - (1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 -  
ピペリジルアミノカルボニル) - 1 - シクロオクチルメチル - 4 - ピペリジル] -  
3 - (2 - tert - ブチルジフェニルシリルオキシエチル) - 1, 3 - ジヒド



ロー2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

3-(2-tert-ブチルジフェニルシリルオキシエチル)-1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-ヒドロキシメチル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン及び4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジンを用い、実施例38(2)~(4)と同様の方法で表題化合物を得た。続いて光学活性カラム(ダイセル社製 CHIRALPAK ADカラム; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=600/100)にて光学分割し、先行画分より表題化合物を得た。

10 (4) 1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-(4-ピペリジルアミノカルボニル)-4-ピペリジル]-3-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3S\*, 4S\*)-3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルアミノカルボニル)-1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル]-3-(2-tert-ブチルジフェニルシリルオキシエチル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン20mgのクロロホルム1ml溶液に1Mフッ化テトラブチルアンモニウム-テトラヒドロフラン溶液1mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を4N塩化水素-ジオキサン3mlに溶解し、室温で3時間攪拌後、溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™60F<sub>254</sub>, Art 5744(メルク社製); クロロホルム/メタノール=12/1)にて分離精製し表題化合物1.3mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28(2H, m), 1.38-1.84(15H, m), 2.00-2.48(10H, m), 2.65(2H, m), 3.16(2H, m), 3.45-3.68(2H, m), 3.80-4.01(3H, m), 4.18(2H, m), 6.37(1H, br), 7.07(4H,

m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 512

#### 実施例 44

5 1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(3S)-3-ピ  
ロリジニルアミノカルボニル]-4-ピペリジル]-3-メチルスルホニル-1,  
3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩の製造

(1) 1-[(3RS, 4RS)-3-カルボキシ-1-シクロオクチルメチル-4-  
ピペリジル]-3-メチルスルホニル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイ  
ミダゾール-2-オンの製造

10 1-[(3RS, 4RS)-3-カルボキシ-1-シクロオクチルメチル-4-  
ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン 100  
mg のクロロホルム 2 ml 溶液にトリエチルアミン 0.25 ml 及び塩化メタン  
スルホニル 60 μl を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、  
15 水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた  
残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製) ; クロロホルム/メタノール=10/1) にて分離精  
製し表題化合物 20 mg を得た。

(2) 1-[(3S\*, 4S\*)-1-シクロオクチルメチル-3-[(3S)-  
3-ピロリジニルアミノカルボニル]-4-ピペリジル]-3-メチルスルホニ  
20 ル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩の製造

1-[(3RS, 4RS)-3-カルボキシ-1-シクロオクチルメチル-4-  
ピペリジル]-3-メチルスルホニル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダ  
ゾール-2-オン 20 mg に塩化チオニル 1 ml を滴下し、室温で 5 分間攪拌後、  
過剰の塩化チオニルを留去した。得られた残渣をクロロホルム 1 ml に溶解し、  
25 トリエチルアミン 0.1 ml 及び (3S)-3-アミノ-1-tert-ブトキシ  
カルボニルピロリジン 30 mg を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を酢  
酸エチルで希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸  
ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラ  
フィー (Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製) ; ク

ロロホルム／メタノール＝30／1）にて分離精製し、低極性画分より、便宜上（3S\*, 4S\*）体と称する化合物を、高極性画分より、便宜上（3R\*, 4R\*）体と称する化合物を得た。得られた化合物をそれぞれ10%塩化水素－メタノールに溶解し、室温で1時間攪拌し表題化合物を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (2H, m), 1.40–1.84 (15H, m), 2.17 (2H, m), 2.98–3.38 (9H, m), 3.57 (3H, s), 3.78 (1H, m), 3.94 (2H, m), 4.13 (1H, m), 7.7, 7.6 (1H, m), 8.57 (1H, br)

FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 532

10

#### 参考例1

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

- 15 (1) 1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリドンの製造

3-エトキシカルボニル-4-ピペリドン塩酸塩100g及びシクロオクタンカルバルデヒド82gのテトラヒドロフラン1000ml溶液に、氷冷下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム155gを加え、室温で5.5時間攪拌した。

- 20 反応液を酢酸エチルで希釈し、2N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝50／1）にて分離精製し表題化合物90.8gを得た。

- 25 (2) (3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-(2-ニトロフェニルアミノ)ピペリジンの製造

1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリドン90.8gのメタノール900ml溶液に酢酸アンモニウム237gを加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を濃縮後、酢酸エチルで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られ

た残渣をn-ブタノール300mlに溶解し、2-フルオロニトロベンゼン87g、炭酸ナトリウム65g、シアノ水素化ホウ素ナトリウム39g及びヨウ化カリウム9gを加え、還流下3時間攪拌した。反応液を室温に戻して酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=50/1）に付してジアステレオマーを分離し、低極性物質として表題化合物47.8gを得た。

(3) 1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-(2-ニトロフェニルアミノ)ピペリジン47.8gをメタノール800ml-クロロホルム100ml混合溶媒に溶解し、10%パラジウム-炭素8g及び10%塩化水素-メタノール100mlを加え、水素雰囲気下、常圧、室温で24時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過して、ろ液を濃縮後酢酸エチルで希釈し、2N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルム500mlに溶解し、カルボニルジイミダゾール27gを加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=200/1）にて分離精製し表題化合物38.7gを得た。

(4) 1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン38.7gのジメチルホルムアミド400ml溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム4.5gを加え、室温で1時間攪拌した。再び氷冷下ヨードエタン15mlを加え、更に室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、

飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）にて分離精製し表題化合物 37. 3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0. 91 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1. 25 (2H, m), 1. 32 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1. 42–1. 80 (13H, m), 2. 17 (4H, m), 2. 26 (1H, t,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 2. 58 (1H, m), 2. 99 (1H, m), 3. 18 (1H, m), 3. 66 (1H, m), 3. 86 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3. 91 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4. 39 (1H, m), 6. 98 (1H, m), 7. 06 (2H, m), 7. 16 (1H, m)

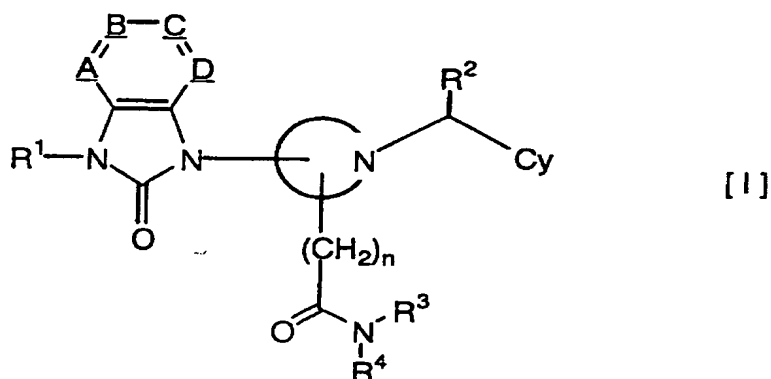
FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 442

### 産業上の利用可能性

本発明の化合物はノシセプチン受容体 ORL1 へのノシセプチンの結合を特異的に阻害するので、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。

# 請求の範囲

(1) 一般式 [I]



- 5 [式中、A、B、C及びDは同一又は異なって、ハロゲン原子で置換されていて  
もよいメチン基又は窒素原子を意味し；A  $r^1$ は芳香族炭素又は複素環基を意味  
し；Cyはハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アル  
ケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アル  
キルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び  $R^5$   
10 で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし  
15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し；



- は炭素数3ないし10の1又は2環性脂肪族含窒素複素環基を意味し； $n$ は0な  
いし3の整数を意味し； $R^1$ は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、  
15 シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミ  
ノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルボキ  
シル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモ  
イル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、アミノス  
ルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノス  
20 ルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、  
低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミ

- ノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、  
(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級  
アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、  
水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオ  
キシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキ  
5 シ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級ア  
ルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-Ar^1$ で表される  
基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；  
 $R^2$ は水素原子又は低級アルキル基を意味し； $R^3$ は酸素原子若しくは硫黄原子を  
10 含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、  
フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されて  
いてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、  
低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^8$ で表さ  
れる基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基又は該基を有する低  
15 級アルキル基を意味するか、又は $R^4$ と一緒にあって、隣接する窒素原子とともに  
に酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、  
 $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級  
アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級ア  
ルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級  
20 アルキルカルバモイル基及び $-R^8$ で表される基からなる群より選ばれる置換基  
を有していてもよい基を意味し； $R^4$ は水素原子又は低級アルキル基を意味する  
か、又は $R^3$ と一緒にあって前記の意味を有し； $R^5$ は炭素数3ないし10のシク  
ロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有し  
ていてもよい低級アルキル基を意味し； $R^6$ 及び $R^7$ は同一又は異なって、水素原  
25 子、低級アルキル基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基  
を意味するか、又は $R^6$ 及び $R^7$ が一緒になって炭素数2ないし6の低級アルキレ  
ン基を意味し； $R^8$ は $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換  
されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイ  
ル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる

群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する] で表される化合物、その塩又はエステル。

(2) A、B、C及びDが同一又は異なって、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチン基である請求項 1 記載の化合物。

5 (3) A、B、C及びDが無置換のメチン基である請求項 1 記載の化合物。

(4) Cy の炭素数 6 ないし 15 の 1、2 又は 3 環性脂肪族炭素環基がシクロオクチル基である請求項 1 記載の化合物。

(5)



10 が 1, 3, 4-ピペリジントリイル基である請求項 1 記載の化合物。

(6)  $R^1$  がハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び  $-Ar^1$  (ここにおいて、 $Ar^1$  は芳香族炭素又は複素環基を意味する) で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基である請求項 1 記載の化合物。

(7)  $R^3$  が酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^6)R^7$  (ここにおいて、 $R^6$  及び  $R^7$  は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基を意味するか、又は  $R^6$  及び  $R^7$  が一緒になって炭素数 2 ないし 6 の低級アルキレン基を意味する) で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級ア



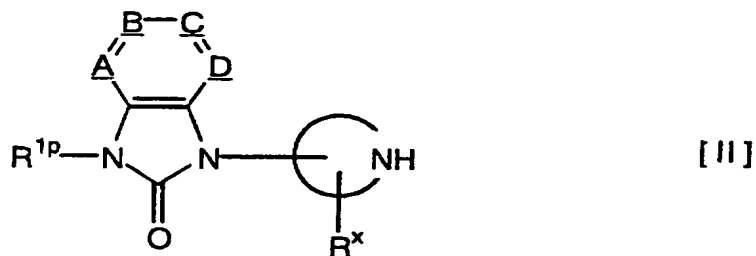
ルキルカルバモイル基及び $-R^8$ [ここにおいて、 $R^8$ は $-N(R^6)R^7$ (ここにおいて、 $R^6$ 及び $R^7$ は前記の意味を有する)で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する]で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基又は該基を有する低級アルキル基である請求項1記載の化合物。

(8) 酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基が3-ピロリジニル基、1-ピペリジル基、3-ピペリジル基、4-ピペリジル基又は3-ピリジル基である請求項7記載の化合物。

(9)  $R^3$ 及び $R^4$ が一緒になって、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^6)R^7$ (ここにおいて、 $R^6$ 及び $R^7$ は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基を意味するか、又は $R^6$ 及び $R^7$ が一緒になって炭素数2ないし6の低級アルキレン基を意味する)で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^8$ [ここにおいて、 $R^8$ は $-N(R^6)R^7$ (ここにおいて、 $R^6$ 及び $R^7$ は前記の意味を有する)で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する]で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基である請求項1記載の化合物。

(10) 隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基が1-ピロリジニル基、1-ピペリジル基、1-ピペラジニル基又は4-モルホリニル基である請求項9記載の化合物。

(11) 一般式 [I I]

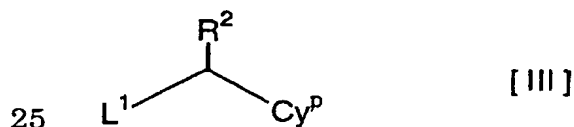


〔式中、A、B、C及びDは同一又は異なって、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチン基又は窒素原子を意味し； $A r^1$ は芳香族炭素又は複素環基を意味し；



- は炭素数3ないし10の1又は2環性脂肪族含窒素複素環基を意味し； $n$ は0ないし3の整数を意味し； $R^{1p}$ は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基又は保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基若しくは低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $A r^1$ で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； $R^{3p}$ は酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、
- 10
- 15
- 20

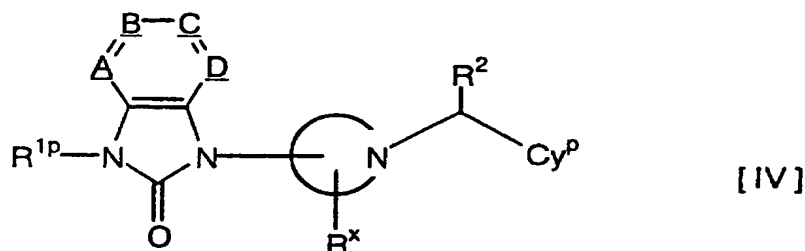
- $-N(R^{6p})R^{7p}$ で表される基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^{8p}$ で表される基並びに保護されていてもよい、水酸基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基又は該基を有する低級アルキル基を意味するか、又は $R^{4p}$ と一緒にあって、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、  
 $-N(R^{6p})R^{7p}$ で表される基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^{8p}$ で表される基並びに保護されていてもよい、水酸基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基を意味し； $R^{4p}$ はアミノ基の保護基、水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又は $R^{3p}$ と一緒にあって前記の意味を有し； $R^{6p}$ 及び $R^{7p}$ は同一又は異なって、アミノ基の保護基、水素原子、低級アルキル基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基を意味するか、又は $R^{6p}$ 及び $R^{7p}$ が一緒になって炭素数2ないし6の低級アルキレン基を意味し； $R^{8p}$ は $-N(R^{6p})R^{7p}$ で表される基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基及びジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； $R^a$ は低級アルキル基を意味し； $R^{p0}$ は水酸基の保護基を意味し； $R^*$ は $-(CH_2)_nCOOR^a$ 、 $-(CH_2)_nCH_2OR^{p0}$ 又は $-(CH_2)_nCON(R^{3p})R^{4p}$ で表される基を意味する]で表される化合物と、  
 一般式 [I I I]



[式中、 $Cy^p$ はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で

置換されていてもよい低級アルコキシ基及び $-R^5$ で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基及び低級アルキルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し； $L^1$ は脱離基を意味し； $R^2$ は水素原子又は低級アルキル基を意味し；

- 5  $R^5$ は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する]で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV]



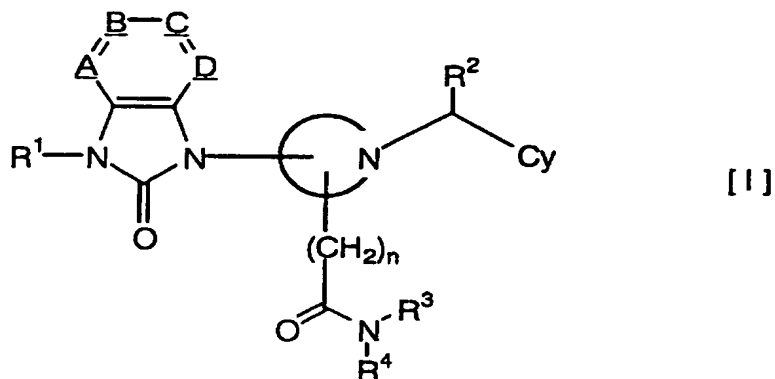
[式中、A、B、C、D、 $Cy^p$ 、



$R^{1p}$ 、 $R^2$ 及び $R^x$ は前記の意味を有する]で表される化合物とし、i)  $R^x$ が $-(CH_2)_nCOOR^a$ で表される基の場合、必要に応じ該基を加水分解した後、該化合物と一般式 [V]



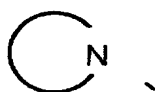
- 15 [式中、 $R^{3p}$ 及び $R^{4p}$ は前記の意味を有する(ただし、ここにおいて $R^{4p}$ はアミノ基の保護基を意味しない)]で表される化合物とを反応させ、 $R^x$ が $-(CH_2)_nCON(R^{3p})R^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、ii)  $R^x$ が $-(CH_2)_nCH_2OR^{p0}$ で表される基の場合、該基の $R^{p0}$ で表される水酸基の保護基を除去し、次いで該基を酸化して $-(CH_2)_nCOOH$ で表される
- 20 基とした後、該化合物と前記一般式 [V] で表される化合物とを反応させ、 $R^x$ が $-(CH_2)_nCON(R^{3p})R^{4p}$ で表される基である化合物に変換した後、必要に応じ保護基を除去することを特徴とする、一般式 [I]



- [式中、Cyはハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び
- 5     $-R^5$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6
- 10    ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し； $R^1$ は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カル
- 15    バモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び
- 20     $-Ar^1$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； $R^3$ は酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ

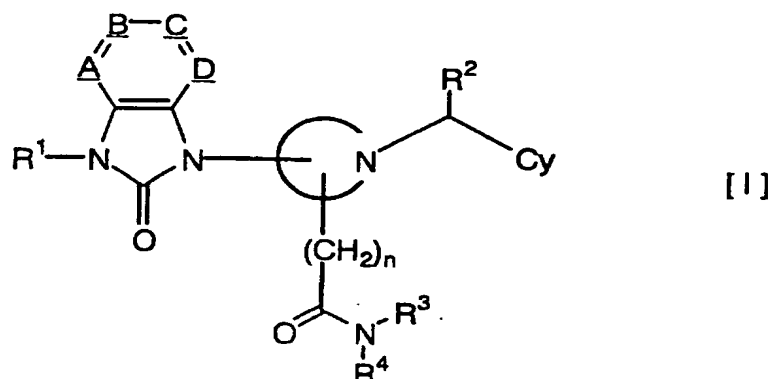
素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^8$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基又は該基を有する低級アルキル基を意味するか、又は $R^4$ と一緒にあって、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、

$-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^8$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基を意味し； $R^4$ は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又は $R^3$ と一緒にあって前記の意味を有し； $R^6$ 及び $R^7$ は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基を意味するか、又は $R^6$ 及び $R^7$ が一緒になって炭素数2ないし6の低級アルキレン基を意味し； $R^8$ は $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し、A、B、C、D、 $Ar^1$ 、



$n$ 、 $R^2$ 及び $R^5$ は前記の意味を有する]で表される化合物、その塩又はエステルの製造法。

(12) 一般式 [I]



- [式中、A、B、C及びDは同一又は異なって、ハロゲン原子で置換されていて  
もよいメチン基又は窒素原子を意味し；A  $r^1$ は芳香族炭素又は複素環基を意味  
し；Cyはハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アル  
ケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アル  
キルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び  $R^5$   
5 で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし  
15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し；

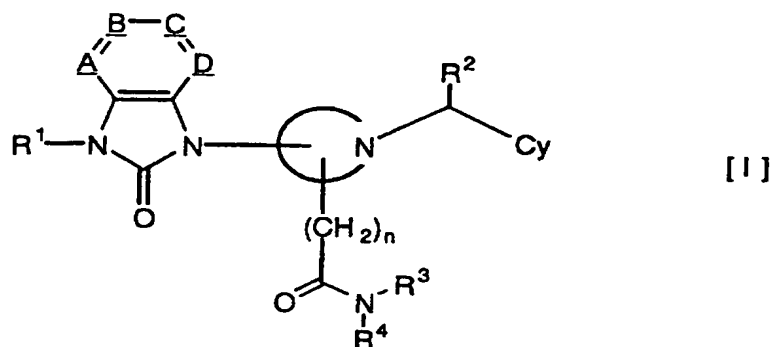


- 10 は炭素数3ないし10の1又は2環性脂肪族含窒素複素環基を意味し； $n$ は0な  
いし3の整数を意味し； $R^1$ は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、  
シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミ  
ノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルボキ  
シル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモ  
15 イル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、アミノス  
ルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノス  
ルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、  
低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミ  
ノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、  
20 (ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級  
アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、  
水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオ

- キシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-Ar^1$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；
- 5  $R^2$ は水素原子又は低級アルキル基を意味し； $R^3$ は酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^8$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基又は該基を有する低級アルキル基を意味するか、又は $R^4$ と一緒にあって、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^8$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基を意味し； $R^4$ は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又は $R^3$ と一緒にあって前記の意味を有し； $R^5$ は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； $R^6$ 及び $R^7$ は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基を意味するか、又は $R^6$ 及び $R^7$ が一緒になって炭素数2ないし6の低級アルキレン基を意味し； $R^8$ は $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する]で表される化合物、その塩又はエステルを有効成分とするノシセプチン受容体拮抗薬。
- 25

(13) 一般式 [I]





- [式中、A、B、C及びDは同一又は異なって、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチン基又は窒素原子を意味し；A r<sup>1</sup>は芳香族炭素又は複素環基を意味し；Cyはハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び—R<sup>5</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し；



- 10 は炭素数3ないし10の1又は2環性脂肪族含窒素複素環基を意味し；nは0ないし3の整数を意味し；R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ

- シ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-Ar^1$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； $R^2$ は水素原子又は低級アルキル基を意味し； $R^3$ は酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^8$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基又は該基を有する低級アルキル基を意味するか、又は $R^4$ と一緒にあって、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^8$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基を意味し； $R^4$ は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又は $R^3$ と一緒にあって前記の意味を有し； $R^5$ は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； $R^6$ 及び $R^7$ は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基を意味するか、又は $R^6$ 及び $R^7$ が一緒になって炭素数2ないし6の低級アルキレン基を意味し； $R^8$ は $-N(R^6)R^7$ で表される基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する]で表される化合物、その塩又はエステルを有効成分とする鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Classification No.

PCT/JP99/06496

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/04, 14, 417/14, A61K31/454, 496, 5377,  
A61P43/00, 3/04, 7/12, 9/02, 25/04, 25/14, 25/18, 25/24, 25/28, 25/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/04, 14, 417/14, A61K31/454, 496, 5377,  
A61P43/00, 3/04, 7/12, 9/02, 25/04, 25/14, 25/18, 25/24, 25/28, 25/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 856514, A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG), 05 August, 1998 (05.08.98), & CA, 2226058, A & ZA, 9800570, A & CN, 1191862, A & NO, 9800332, A & JP, 10-212290, A & AU, 9852809, A	1-13
A	US, 3989707, A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 02 November, 1976 (02.11.76) & BE, 830403, A & NL, 7507368, A & DE, 2527261, A & NO, 7501735, A & SE, 7507026, A & JP, 51-13780, A & DK, 7502819, A & FI, 7501462, A & FR, 2275210, A & PT, 63934, A & ZA, 7503968, A & JP, 52-19672, A & JP, 52-83768, A & AT, 7504761, A & GB, 1505173, A & SU, 585811, A & IL, 47529, A & CS, 7503693, A & CA, 1053235, A & CH, 615173, A	1-13
PA	WO, 99/36421, A1 (PFIZER PHARMACEUTICALS INC.), 22 July, 1999 (22.07.99), & AU, 9916790, A	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
15 February, 2000 (15.02.00)

Date of mailing of the international search report  
29 February, 2000 (29.02.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/04, 14, 417/14, A61K31/454, 496, 5377,  
A61P43/00, 3/04, 7/12, 9/02, 25/04, 25/14, 25/18, 25/24, 25/28, 25/30

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/04, 14, 417/14, A61K31/454, 496, 5377,  
A61P43/00, 3/04, 7/12, 9/02, 25/04, 25/14, 25/18, 25/24, 25/28, 25/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 856514, A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 5. 8 月. 1998 (05. 08. 98) & CA, 2226058, A&ZA, 9800570, A& CN, 1191862, A&NO, 9800332, A& JP, 10-212290, A&AU, 9852809, A	1-13
A	US, 3989707, A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 2. 11月. 1976 (02. 11. 76) & BE, 830403, A & NL, 7507368, A&DE, 2527261, A& NO, 7501735, A&SE, 7507026, A& JP, 51-13780, A&DK, 7502819, A& FI, 7501462, A&FR, 2275210, A&	1-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 02. 00

国際調査報告の発送日

29.02.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	PT, 63934, A&ZA, 7503968, A& JP, 52-19672, A&JP, 52-83768, A& AT, 7504761, A&GB, 1505173, A& SU, 585811, A&IL, 47529, A& CS, 7503693, A&CA, 1053235, A& CH, 615173, A	1-13
	WO, 99/36421, A1 (PFIZER PHARMACEUTICALS INC.), 22. 7月. 1999 (22. 07. 99) & AU, 9916790, A	